

C

Case Medical Library

EXPERIMENTELLE STUDIER OVER AGENS VED HØNSELEUKOSER

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ERIK UHL



LEVIN & MUNKSGAARD . EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1937

*Forsvaret finder Sted Torsdag den 25. November Kl. 14 i
Annexauditorium A, Studiestræde 6 o. G.*

Bekendtgørelse.

I Henhold til kgl. Anordning af 13. Oktober 1927 er der fastsat følgende Bestemmelser til Ordens Opretholdelse ved det offentlige Forsvar af Doktorafhandlinger:

1. Forsvarshandlingen ledes af Fakultetets Dekanus eller af en anden dertil af Fakultetet udnævnt Professor. Ordstyreren giver Ordet og paaser, at Handlingen foregaar paa en værdig Maade; han kan paalægge en Opponent at høre op og i fornødent Fald afbryde Handlingen. Ordstyreren deltager ikke selv i Forhandlingen. Foruden de officielle Opponenten er de Medlemmer af Fakultetet, under hvis Fagomraade Afhandlingens Emne hører, og som ikke har lovligt Forfald, forpligtede til at overvære Forsvarshandlingen.
2. Som Opponenten ex auditorio har i Almindelighed kun akademiske Borgere samt polytekniske Kandidater Ret til at optræde. Dog kan Fakultetet ogsaa tillade andre, som fremsætter Ønske derom, at opponere. Opponenten ex auditorio maa melde sig hos Ordstyreren inden Begyndelsen af Handlingen; dog kan Ordstyreren ogsaa lade senere anmeldte Opponenten faa Ordet, men uden at betage dem, der tidligere har meldt sig, Forretten.
3. Der tilstaas i Almindelighed hver af de officielle Opponenten $1\frac{1}{2}$ Time og hver Opponent ex auditorio $\frac{3}{4}$ Time, derunder indbefattet den Tid, Doktoranden behøver til at give Svar; dog kan Ordstyreren, for saa vidt som Antallet af de anmeldte Opponenten tillader det, tilstaa en længere Tid. Handlingen maa ikke vare over 6 Timer.
4. Foranførte Bestemmelser skal indtil videre trykte medfølge enhver Disputats.

Dette bekendtgøres herved til Efterretning for alle Vedkommende.

Konsistorium, den 21. November 1927.

Beckendruck

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

Kommunikation des 11. November 1911

Die Druckerei ist in der Lage, alle Arten von Druckarbeiten zu übernehmen, wie z. B. Buchdruck, Zeitungsdruck, Plakate, etc.

EXPERIMENTELLE
STUDIER OVER AGENS VED
HØNSELEUKOSER

EXPERIMENTELLE STUDIER OVER AGENS VED HØNSELEUKOSER

(WHITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ERIK UHL



LEVIN & MUNKSGAARD . EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1937

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 29. September 1937.

Erik Warburg,
h. a. dec.

Copyright by
Levin & Munksgaard . Ejnar Munksgaard
Copenhagen

Printed in Denmark.

H. P. HANSENS BOGTR. KBHVN.

TILEGNET

MIN MODER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FORORD.

De foreliggende Undersøgelser er udført i Aarene 1934—37 paa Universitetets Institut for almindelig Patologi.

Institutets Chef, Professor, Dr. med. *Oluf Thomsen*, bringer jeg min ærbødige Tak for enestaaende Arbejdsvilkaar og for den Velvilje og Interesse, Professoren har vist mig under Arbejdets Udførelse.

Dr. med. *J. Engelbreth-Holm* og Dr. med. *A. Rothe Meyer* takker jeg for Tilskyndelse til at videreføre Studiet af Høseleukosestammerne samt for interessant Samarbejde.

Forsøgene er udført med Støtte fra *Anders Hasselbalch's Leukæmi-fond* og *The Lady Tata Memorial Fund*, som jeg bringer min ærbødige Tak.

Marts 1937.

Erik Uhl.

INDHOLDSFORTEGNELSE.

	Side
INDLEDNING	7
I. KAPITEL.	
DE OVERFØRBARE HØNSETUMORER: LEUKOSER OG SARKOMER (Andres Undersøgelser)	9
II. KAPITEL.	
MATERIALE OG TEKNIK	16
III. KAPITEL.	
SAMMENLIGNENDE UNDERSØGELSER OVER AGENTIA I 3 FOR- SKELLIGE LEUKOSESTAMMER.	
Egne Forsøg	20
Diskussion	30
IV. KAPITEL.	
IMMUNITETSFORHOLD VED DE OVERFØRBARE HØNSESARKO- MER (Andres Undersøgelser)	37
Resistens og spontan Helbredelse	38
Aktiv og passiv Immunisering af Høns	41
Frembringelse af agensneutraliserende Stoffer hos andre Dyrearter end Høne	42
V. KAPITEL.	
IMMUNITETSFORHOLD VED DE OVERFØRBARE HØNSELEUKO- SER (Andres Undersøgelser)	47
Resistens og spontan Helbredelse	48
Aktiv og passiv Immunisering af Høns	52

VI. KAPITEL.

Side

FREMBRINGELSE AF SPECIFIKE IMMUNSTOFFER HOS ÆNDER

MOD HØNSELEUKOSEAGENS (Egne Forsøg)	54
Specificitet af de agensneutraliserende Immunsera	62
Serunterapiforsøg	68

SUMMARY	76
RESUMÉ	81

LITTERATURFORTEGNELSE .. .	85
----------------------------	----

INDLEDNING.

I de sidste Aar er den Anskuelse, som nærmere vil blive omtalt i det følgende, blevet almindelig anerkendt, at de overførbare Hønsesarkomer og -leukoser er hinanden nærstaaende patologiske Processer. Derimod er der ikke opnaaet Enighed om, hvorvidt disse Sygdomme kan sidestilles med de tilsvarende hos Pattedyr, idet man, trods talrige paa forskellig Maade varierede Forsøg, ikke hos disse har kunnet overføre Leukoser og Sarkomer med cellefrit Materiale. Dette er dog muligvis kun et Spørgsmaal om Teknik, resp. om den for Anslag nødvendige Koncentration af Agens, og den hidtidige manglende Paavisning af et Agens ved disse Sygdomme hos Pattedyr tillader ikke at drage den Slutning, at der er en principiel Forskel mellem Leukoser og Sarkomer hos Høns og hos Pattedyr. Mere og mere vinder da ogsaa den Opfattelse Terrain, at de nævnte Sygdomsprocesser ikke alene er analoge i patologisk-anatomisk, men ogsaa i biologisk Henseende. Da visse Tumorer, ganske vist benigne, som *Shope's* Papillom og *Sanarelli's* Myxom hos Kaniner, Papillomatose hos Hunden, *Verruca vulgaris* hos Mennesket o. fl. a. har vist sig overførbare med cellefrit Materiale, er der da heller ingen berettiget Grund til at afvise Muligheden af, at ogsaa andre Tumortyper og da navnlig Sarkomer og Leukoser ogsaa hos Pattedyrene kan være agensbetingede.

I nærværende Arbejde, der omhandler experimentelle Undersøgelser over Agens ved Hønsleukoser, skal kun omtales andres Undersøgelser over overførbare Hønsetumorer, for saa vidt som de tjener til nærmere at belyse og supplere egne Undersøgelser. De sidstnævnte, (delvis tidligere offentliggjorte^{38, 145})), omfatter dels en Undersøgelse af den

sarkomfremkaldende Evne hos Agens fra 2 forskellige »rene« Leukosestammer og en Sammenligning mellem disse og en kombineret Leukose-Sarkomstamme (Kapitel III), dels Undersøgelser over »antigene« Egenskaber hos Leukoseagens (Kapitel VI). I Kapitlerne I, IV og V refereres andres Undersøgelser.

I. KAPITEL.

DE OVERFØRBARE HØNSETUMORER: LEUKOSER OG SARKOMER.

I de Aar, der er forløbet, siden *Ellermann & Bang*^{29—31}) i 1908 paaviste, at de hos Høns spontant forekommende Leukoser er overførbare til sunde Dyr af samme Art, og *Rous*¹⁰⁸) i 1910 paaviste, at det tilsvarende gjaldt for et af ham beskrevet Sarkom, har en lang Række Arbejder nærmere klarlagt disse patologiske Processer.

*Engelbreth-Holm*³⁴) har i en større Afhandling gjort Rede for Hønsleukosens Klinik og patologiske Anatomi. Desuden foreligger en fransk Monografi af *Oberling & Guérin*⁹⁶). De overførbare Hønsesarkomer er behandlet i en kritisk Oversigt af *Foulds*⁴¹) og *Claude & Murphy*¹⁹).

Blandt de spontant forekommende Leukoser hos Høns har følgende vist sig overførbare:

Myelosen, der kan være myelocytært eller myeloblastært præget,

Erythroleukosen med Erythroblaster og Erythrogonier, samt

Hæmocytoblastosen, hvor Hæmocytoblasten, den fælles Stamcelle til Myeloblast og Erythrogonie, er den fremherskende Cellype.

Derimod har *den lymfatiske Leukose*, som forekommer ret hyppigt spontant hos Høns — i Modstrid med *Ellermann's*²⁶) Angivelser — i Almindelighed ikke vist sig overførbar (*Engelbreth-Holm*³⁴), *Furth*⁵¹) m. fl.). Dog foreligger der nu Undersøgelser af *Furth*^{57—60} over en overførbar lymfatisk Leukosestamme. Denne, Stamme 2, der forøvrigt ogsaa i andre Henseender frembyder interessante Ejendommeligheder, maa

imidlertid opfattes som en Undtagelse fra den Regel, at *den lymfatiske Leukose hos Høns ikke er overførbare*.

De overførbare Hønsesarkomer, af hvilke der nu kendes en Række, (*Claude & Murphy*¹⁹) omtaler saaledes 28 forskellige Stammer) frembyder et meget polymorft patologisk-anatomisk Billede.

Den af Rous¹⁰⁸) først undersøgte Tumor (*Chicken Tumor I*) var et fusocellulært Sarkom med myxomatøse Partier. Af lignende Type var Lange's⁸⁰) *Tumor XLIII* og det af Fujinami & Inamoto^{47, 49}) undersøgte Myxosarkom. Tillige kendes et Osteochondrosarkom, *Tumor VII*, Tytler¹⁴⁴) og et Fibrosarkom med angiomatøse Partier, Rous & Lange^{112, 114}). Teutschlaender's¹³⁵) Sarkom er polymorfocellulært, indeholdende baade fusocellulære, myxomatøse og angiomatøse Partier. Endelig kan nævnes et overførbart Endotheliom, Begg⁷), Murray & Begg⁹⁴). Iøvrigt kendes, som omtalt, en lang Række andre overførbare Sarkomer, der dog histologisk mere eller mindre ligner en af de allerede omtalte Sarkomtyper: (*Pentimalli*¹⁰⁰), *Muto*⁹⁵), *Fujinami & Kato*⁵⁰), *Mejer & Saborido*^{85, 123}) og *Botta*¹⁰) m. fl.)

Fælles for de overførbare Hønsleukoser og de overførbare Hønsesarkomer er, at Videreføring paa sunde Dyr ikke blot kan finde Sted med celleholdigt, men ogsaa ofte med cellefrit Materiale. De sygdomsfremkaldende Agentia er ultraviolette og filtrerbare. De udmærker sig ved en ret udtalt Artsspecificitet.

Hønsleukosen har saaledes, trods talrige Forsøg (*Ellermann & Bang*³¹), *Jarmai*⁷⁴), *Engelbreth-Holm & Rothe Meyer*³⁶)), tidligere ikke vist sig overførbare til andre Dyrearter end Høns. Kalkuner, Duer, Kaniner o. fl. a. Dyrearter forholdt sig alle refraktære overfor Inoculation af leukotisk Materiale fra Høns. Kun Perlehøns, der biologisk staar almindelige Høns nærmere end de andre Hønsfugle, har til en vis Grad vist sig modtagelige. *Engelbreth-Holm & Rothe Meyer*³⁶) iagttog saaledes Fremkomsten af en erythroblastotisk Anæmi efter intravenøs Indpodning af hæmocytoblastotisk Høns blod paa Perlehøns. Denne Iagttagelse er bekræftet af *Schaaf*¹²⁴) og *Jarmai*⁷⁷). *Jarmai* opnaaede endvidere ved vellykket »Tilbagepodning« paa Høns at fore Beviset for, at den hos Perlehønsene udviklede patologiske Proces var en Leukose. I nævnte Arbejde hævder *Jarmai* tillige, at det ogsaa er lykkedes ham at fremkalde Leukose hos Kalkuner og Fasaner ved Indpodning af leukotisk Materiale fra Høns.

De overførbare Hønsesarkomer har ogsaa for nogles Vedkommende

vist en vis Artsspecificitet. Det af Rous^{108, 109}) først undersøgte Sarkom (*Chicken Tumor I*) viste vel i Begyndelsen en endog meget udtalt Specificitet, idet det kun lod sig transplantere med Held paa Høns, som var nær beslægtede med det Dyr, som Tumor oprindelig var udgaaet fra. Efter gentagne Transplantationer lykkedes det derpaa at overføre Sarkomet til Høns af samme Race, og nu lader Sarkomet sig endog overføre paa Fasaner (*Andrewes*^{3, 4}), og det saavel ved Indpodning af celleholdigt som af cellefrit Materiale. Transplantation af celleholdigt Materiale af *Chicken Tumor I* er endvidere lykkedes paa helt unge Ællinger (*Purdy*¹⁰³) og paa Kalkuner og Perlehøns (*Des Ligneris*⁸¹). For Perlehønsenes Vedkommende lykkedes Transplantationen i 3 Passager.

Ogsaa med *Begg's Endotheliom (Mill Hill II)* og *Baker's Fibrosarkom* er der foretaget vellykkede Transplantationer paa Fasaner (*Andrewes*^{3, 4}). *Fujinami's* Myxosarkom kunde efter 76 Transplantationer fra And til And atter transplanteres tilbage paa Høns (*Fujinami & Medarbejdere*^{47, 48, 51}), *Purdy*¹⁰³). *Gye*⁶³) var endog i Stand til at fremkalde typiske Sarkomer paa Ænder ved Indpodning af cellefrit Filtrat af *Fujinami's* Myxosarkom. Filtrater af disse Sarkomer fra Ænder var anslagsdygtige paa Høns.

At agensholdigt, cellefrit Filtrat fra *Chicken Tumor I* paa Fasaner og fra *Fujinami's* Myxosarkom paa Ænder, kan bevirke Sarkomudvikling, er af ganske særlig Betydning for Opfattelsen af Agens' Natur. Den »strenge Artsspecificitet«, som disse Agentia hidtil mentes at være i Besiddelse af, har for en Del været medvirkende til, at man har tildelt dem en Særstilling blandt andre »filtrerbare Vira«. Som det fremgaar af det ovenfor fremførte, har de senere Aars Undersøgelser vist, at denne Artsspecificitet vel er udtalt, men dog paa ingen Maade absolut.

Iøvrigt er der langt fra Enighed om Naturen af de ved Hønsleukoserne og -sarkomerne virksomme Agentia, om de er levende Mikroorganismer eller kemiske Stoffer. Det var *Ellermann & Bang's*^{29—31}) Anskuelse, at de ved Hønsleukoserne virksomme Agentia var levende, exogene Vira. Ganske tilsvarende Opfattelse havde *Rous & Murphy*¹¹⁷) oprindelig. Denne Teori har nu kun faa Tilhængere (*Andrewes*⁸) og forekommer lidet sandsynlig, da man i saa Fald maatte antage Tilstedeværelsen af en Række forskellige Vira, hver specifikt foraarsagende

sin patologiske Proces. Virus maatte endvidere tillægges en nærmest ubiquitær Forekomst, da Smitte fra Høne til Høne aldrig er paavist. En anden Hypothese tillægger Virus en ret underordnet Betydning. *Gye & Purdy*^{62, 68, 69, 71}) opfatter saaledes Virus som en uspecifik, levende Mikroorganisme. Under experimentelle Forhold er dette Virus alene ude af Stand til ved Indpodning at fremkalde Tumurvækst. En for den paagældende maligne Celle specifik kemisk Faktor, der findes i Tumurvævet, resp. Ekstrakt heraf,» bryder imidlertid Forsvaret« hos Cellerne og gør det derved muligt for Virus at fremkalde en malign Transformation af disse. Under naturlige Omstændigheder antages fortsatte »Irritationer« af Væv at frembringe en Tilstand, under hvilken Virus kan udøve sin Virkning. *Gye* baserede oprindelig denne Opfattelse paa en Række Experimenter, gennem hvilke han mente at have godtgjort, at han ved forskellige Paavirkninger var i Stand til i et aktivt Tumorfiltrat elektivt at ødelægge enten Virus eller specifik Faktor. Ved Blanding af disse hver for sig inaktive Bestanddele fremkom igen et aktivt tumorfremkaldende Produkt. *Gye's* Forsøg blev ikke bekræftet af andre Undersøgere (*Cori*²⁰), *Flu*⁴⁰), *Fränkel*⁴²) m. fl.), og da *Gye* selv, efter flere Aars forgæves Arbejde med disse Forhold, er kommet til det Resultat, at hans oprindelige Forsøg ikke med Sikkerhed lader sig reproducere og i hvert Fald ogsaa tillader anden Tydning, kunde man i og for sig forbigaa dem, hvis ikke netop *Gye & Purdy*⁶⁹⁻⁷²), gennem Undersøgelser fra de sidste Aar over immunbiologiske Forhold ved *Chicken Tumor I*, mener at have fundet væsentlig Støtte for deres tidligere paa andet Grundlag fremsatte Hypothese. Disse Undersøgelser vil senere blive omtalt.

Som en Variant af *Gye's* Teori har *Cramer*²²), *Andrewes*⁶) og *Rous*¹¹³) fremsat den Antagelse, at Virus er en Symbiont i normale Celler. Fremkomsten af den patologiske Proces hidrører da ikke fra Virus' Indtrængen i Organismen, men er betinget af en særlig Tilstand i denne, der tillader Virus at blive sygdomsfremkaldende.

Murphy & Medarbejdere^{17, 18, 92, 134}) opfatter de ultraviolette, filterbare Agentia, som foraarsager de her diskuterede Sygdomme, som et Produkt af de angrebne Celler, (Myeloblast, Erythrogonic, Hæmocytoblast, Fibroblast, endotheliale Celler etc.). Agens antages at reproducere i Forbindelse med den levende Celle og staa i Relation til Stof-

fer, der betinger Cellens Differentiering. Naar Agens indføres i en normal Organisme, vil det inducere Evnen til Tumorstilvækst i Celler af samme Type, som det stammer fra, og paa samme Tid vil det sætte disse Celler i Stand til selv at producere Agens. Denne Opfattelse deles nu af de fleste, *Carrel*^{14, 15}), *Engelbreth-Holm*³⁴), *Fischer*³⁹), *Fränkel*^{42, 46}), *Jarmai*⁷⁵), *Rothe Meyer*¹⁰⁵), *Des Ligneris*⁸²) o. fl. a.

Denne Hypotese, der ogsaa er lagt til Grund for Opfattelsen af Agens i nærværende Arbejde, er da ogsaa velforenelig med de foreliggende Erfaringer: den Konstans, hvormed agensholdige, cellefri Filtrater fremkalder Tumorer af samme Art, som den hvorfra Filtratet stammer, den udtalte om end ikke absolutte Artsspecificitet, og Umuligheden af at dyrke Agens in vitro uden Forbindelse med levende Celler.

Ikke alene Paavisningen af, at visse Sarkomer og Leukoser kan overføres til sunde Dyr med cellefrit Filtrat, men især Undersøgelser fra de sidste Aar har klarlagt den nære Relation mellem de overførbare Hønsleukoser og de overførbare Hønsesarkomer. Leukoserne opfattes nu af de fleste som sarkomatøse Processer i de hæmopoietiske Væv.

Herfor taler Iagttagelsen af Leukosetilfælde med ledsagende lokaliserede Svulstdannelser, dels Myelocytomer og Myeloblastomer, *Andersen & Bang*¹), *Ellermann*²⁵), *Furth*⁵⁴) og *Schmeisser*¹²⁵), dels Hæmocytoblastomer, *Andersen & Bang*¹) og *Engelbreth-Holm*³⁴). Yderligere Støtte findes i Forsøg paa experimentelt at fremkalde Leukose hos Høns ved Paavirkning, der erfaringsmæssigt kan fremkalde Svulster i andre Væv. Disse Forsøg har vist, at en saadan experimentel Leukosefremkaldelse er mulig ved Paavirkning med Tjære, *Thomsen & Engelbreth-Holm*¹⁴⁰) og *Mc. Intosh*⁸⁴).

Iagttagelsen af overførbare Leukose-Sarkomkombinationer hos Høns har yderligere befæstet den Opfattelse, at Leukosen, saavel paa Grundlag af den patogenetiske Udvikling som det anatomiske Billede, maa opfattes som et Analogon til Tumorudvikling eller maaske snarere som en særlig Form af Tumor. Hos Høns er saadanne Stammer beskrevet af *Oberling & Guérin*, *Stubbs & Furth*, *Rothe Meyer & Engelbreth-Holm*, *Troisier* og *Jarmai*.

*Oberling & Guérin*⁹⁶) podede saaledes Høns med hæmocytoblasto-

tisk Materiale, der havde været opbevaret i Glycerin i Kulde. Hos de inoculerede Høns udvikledes ikke alene Hæmocytoblastoser, men ogsaa i et betydeligt Antal Tilfælde Sarkomer, idet de nævnte Processer hos de enkelte Dyr enten forekom samtidig eller hver for sig. Da det anvendte leukotiske Materiale havde sin Oprindelse fra en »ren« Hæmocytoblastosestamme, antoges det, at Agens ved den nævnte Behandling var blevet »modificeret«. *Stubbs & Furth*¹³³) Stamme 13 er udgaaet fra en Høne (et af fire Dyr), der var blevet podet intravenøst med leukotisk Blod fra de nævnte Forfatteres Stamme 1 (en »ren« Erythroblastosestamme). Hos disse fire Høns udvikledes ikke alene Erythroblastose, men der fremkom tillige en Sarkomatose i de hæmopoiëtiske Organer. De nævnte patologiske Forandringer lod sig videreføre i talrige Passager ved Inoculation paa Høns saavel af Tumorbæv som af leukotisk Blod, og det viste sig herunder, at Agens fra denne Stamme ved intravenøs Videreføring overvejende gav kombinerede Tilfælde af Sarkomatose og Erythroblastose, medens Agens ved intramuskulær Injektion overvejende gav Sarkomer paa Podningsstedet. Det antoges, at det virksomme Princip i Stamme 13 var et enkelt, pluripotent Agens. *Rothe Meyer & Engelbreth-Holm*^{105, 106}) har omtrent samtidig beskrevet en lignende Stamme (*E-Sarc*)¹), hvor et enkelt, pluripotent Agens fremkaldte saavel Hæmocytoblastoser som Sarkomer. En Del af mine Forsøg er udført med Materiale fra denne Stamme, der beskrives mere indgaaende pg. 18 og 31. I en Hæmocytoblastosestamme, i hvilken der aldrig var iagttaget Tilfælde af Sarkom, lykkedes det *Jarmai*⁷⁶) ved intramuskulær Indpodning af leukotisk Lever at fremkalde Sarkom paa Podestedet i nogle Tilfælde med, i andre uden samtidig Udvikling af Hæmocytoblastose. Det lykkedes ikke at transplantere de fremkomne Sarkomer, da de inoculerede Kyllinger alle døde af Hæmocytoblastose. Endelig har *Troisier*¹⁴³) i en Række Tilfælde iagttaget samtidig Ud-

¹) Betegnelsen *E-Sarc*. (Erythroleukose-Sarkom) skyldes den tidligere anvendte Betegnelse Erythrogonier for de store, umodne, basofile Celler, der findes ved denne og visse andre Leukoser. Det er den nuværende Anskuelse, at disse Celler er endnu tidligere Stamformer end Erythrogonier, hvorfor Betegnelsen Hæmocytoblastoser nu anvendes. Af praktiske Hensyn bevares dog ogsaa i dette Arbejde, som i de tidligere af *Rothe Meyer & Engelbreth-Holm*, Betegnelsen *E-Sarc*. for den kombinerede Hæmocytoblastose-Sarkomstamme.

vikling af Sarkomer og Hæmocytoblastoser hos Høns, der var inoculerede med Materiale fra Tilfælde, der ved Sektionen havde vist sig »rene«, enten som Sarkomer eller Leukoser. Selv om man i et isoleret Tilfælde ikke kan udelukke, at de af *Troisier* iagttagne patologiske Processer er spontane og uden Relation til den forudgaaende Indpodning, vil det være ganske usandsynligt, at alle de Tilfælde, han har iagttaget, skulde være at forklare paa denne Maade. *Troisier* konkluderer iøvrigt af sine Forsøg: »at selv om man ikke uden videre kan sige, at Sarkom- og Leukoseagens er det samme, saa er de dog i Stand til experimentelt at fremkalde de samme patologiske Processer. Deres Blod- og Vævstropi er ikke absolut fixerede«.

Herved er Sammenhængen mellem de agensbetingede Hønsesarkomer og Hønsleukoser, som paa Grund af talrige Overensstemmelser var stillet i nær indbyrdes Relation, allerede før de nævnte kombinerede Stammer opdagedes, blevet endnu mere overbevisende, saaledes at man med *Foulds*⁴¹⁾ nu maa antage en glidende Overgang fra de rene Fibrosarkomer gennem andre Sarkomer, specielt Endotheliosarkomer, til Leukoser.

Saaledes nødvendiggøres Antagelsen af, at Hønsleukosernes Agentia formaar at inducere Svulstvækst ogsaa i andre Væv af mesenchymal Oprindelse, end de hæmopoiëtiske. Forfatteren har undersøgt den sarkomfremkaldende Evne hos Agentia fra 2 »rene« Hæmocytoblastosestammer.

II. KAPITEL.

MATERIALE OG TEKNIK.

Som *Forsøgsdyr* er anvendt Kyllinger og Høns af hvid Italiener-race. Kyllingernes Alder paa det Tidspunkt, da Inoculationen foretoges, var 4—8 Uger; men alle Kyllinger, der anvendtes i samme Forsøg, var lige gamle. Hønsene var ca. 1 Aar gamle. Der har ikke været taget Hensyn til Kønnen, da dette har vist sig at være uden Betydning for Modtageligheden for Leukose (*Engelbreth-Holm*³⁴)).

Kyllingerne har levet i et opvarmet Kælderrum i Træbaase. I Sommertiden har en Del Kyllinger dog, ligesom Hønsene, været anbragt i Hønehuse med Løbegaard. Kyllinger i samme Forsøg har altid været anbragt samme Sted. Foderet har bestaaet af: Majs, Hvede, Hirse, Hampefrø, afskallet Havre og Ris. To Gange ugentlig har Kyllingerne faaet Levertran.

Der har ikke under Forsøgenes Udførelse været epidemiske Sygdomme i Besætningen. Desværre har det derimod vist sig, at Kyllingerne til Tider »hakkede« hinanden, undertiden saa stærkt, at nogle døde. I saadanne Tilfælde isoleredes dels Kyllingerne, der »hakkede«, dels de »hakkede«. Det kunde imidlertid ikke undgaas, at dette Forhold influerede noget paa Materialets Størrelse. Det vil derfor ses af Tabellerne, at der ikke altid findes lige mange Dyr i Kontrolgrupperne og Forsøgsgrupperne, idet Kyllinger, der døde forinden Muligheden for Anslag forelaa, ikke er medregnet. Da der imidlertid altid oprindelig har været anvendt lige mange Kontrol dyr og Forsøgsdyr, og der i hvert Forsøg har været anvendt et betydeligt Antal Dyr, ligesom hvert Forsøg har været gentaget 2 eller flere Gange, maa det antages, at eventuelle — Forsøget uvedkommende — Uligheder i de 2 Grupper, kan lades ude af Betragtning. Intet Dyr har været anvendt i mere end eet Forsøg.

Overføring til sunde Dyr er foretaget med Blod eller Plasma fra leukotiske Dyr. Blodet (Citratblod) er i Reglen taget fra syge Dyr ved Hjertepunktur under Narkose. I nogle Tilfælde er anvendt Blod fra døde Dyr, og endelig er Blodet i en Del af Tilfældene taget ved Venepunktur (Overarmsvene).

Alle Instrumenter har været steriliserede før Brugen, enten ved Kogning i 20 Minutter under Laag eller ved Tørsterilisering (150° i 1 Time).

Undersøgelserne af Dyrene er sket efter et bestemt Skema. Man har i det store og hele kun undersøgt Blodudstrygningspræparater fra Dyrene, naar de døde enten af Leukose, eller af interkurrente Sygdomme, eller fordi de — paa Grund af Pladsmangel — maatte dræbes. Blodudstrygningerne er farvede efter *Leishman's* Metode med *Engelbreth-Holm's*³⁴⁾ Modifikation: Fixering med ufortyndet *Leishman's* Farvevædske i 6 Minutter, Farvning med samme Vædske fortyndet med det samme Rumfang destilleret Vand i 6 Minutter, hvorefter gentagne Gange Afskylning med den fortyndede Farvevædske og Aftrykning med Filtrepapir.

Sektionen af Kyllinger og Høns er udført senest 12 Timer efter Dødens Indtræden. Den er foretaget efter den af *Ellermann*²⁸⁾ angivne Metode. I alle Tilfælde er Dyrets Vægt bestemt, endvidere Vægt og Udseende af Lever, Milt og Nyre, samt Gonadernes og Benmarvens Tilstand noteret. Desuden er der taget Blodudstrygningspræparat. De øvrige Organer er almindeligvis kun undersøgt summarisk, og kun hvor specielle Forhold har gjort sig gældende er anvendt anden, særlig Sektions-teknik. I alle Tilfælde, hvor Organerne og Blodudstrygningspræparatet har frembudt utvivlsomme leukotiske Forandringer, samt i alle Tilfælde, hvor der ved Sektionen ikke er paavist Tegn paa Tilstedeværelsen af en patologisk Proces, er histologisk Undersøgelse almindeligvis ikke foretaget. Denne har derimod været anvendt i alle uklare Tilfælde, saasom ved manglende Overensstemmelse mellem makroskopiske Forandringer af Organerne og Udseendet af Blodudstrygningspræparatet eller patologiske Forandringer af anden Natur end de i disse Leukosestammer almindeligt forekommende.

Præparationen af Materiale til histologisk Undersøgelse er foretaget paa følgende Maade: til Fixering er anvendt Zenkers Vædske med 10 % Sol. formaldehyd. Derefter Udvaskning og Afvanding med Alkohol i stigende Koncentrationer. Klaring i Svovlkulstof og Indlejring i Paraffin med 5 % Voks. Snit af 4—5 μ 's Tykkelse, farvet efter den af *Vilh. Jensen*⁷⁸⁾ angivne Metode med Hæmatoxylin-Pikroosin.

Til *Immunisering* er anvendt almindelige, tamme Ænder, $\frac{1}{2}$ Aar gamle.

Ænderne har været anbragt i Høsehuse med Løbegaard. *Immuniseringen* er foretaget ved intramuskulære Indpodninger, efter Formaalet enten af normalt Hønsblod, normalt Kyllingeblood, Suspension af Hønsfostervæv, eller Blod eller Plasma fra Høns og Kyllinger med Leukose. Til Indpodningerne er altid anvendt Blandinger, f. Eks. leukotisk Blod fra flere Kyllinger, Suspensioner af Væv fra flere Fostre etc.. Inoculationerne er sket hveranden Dag i 20 Dage. Efter yderligere 8—10 Dages Forløb paabegyndtes Blodtagningen af Ænderne. Denne foretoges ved Aareladning. Af hver And toges pr. Gang 20—40 cc Blod. Blodet henstilledes til næste Dag, og det udskilte Serum afpippederedes og inaktiveredes ved 56° i 45 Minutter. Serum opbevaredes derefter i Isskab ved $\div 5^{\circ}$, indtil en tilstrækkelig Serummængde var

samlet. Erfaringen har vist, at Serums eventuelle Hæmningsevne overfor leukotisk Agens ikke ophæves derved. Ænderne taalte ugentlige Aareladninger godt. Immuntilstanden søgtes opretholdt ved fornyede intramuskulære Indpodninger med 3—4 Ugers Mellemrum. Hvor særlig store Serumkvanta udkrævedes, afsluttedes Indsamlingen efter en passende Tid med, at Ænderne i Narkose ved Hjertepunktur tømtes for Blod.

Der blev hyppigt fremstillet Blodudstrygningspræparater fra Ænderne, ligesom der, naar disse dræbtes, foretoges Sektion. Der iagttoges i intet Tilfælde Forandringer af leukotisk Karakter.

Hæmningsforsøgene er anstillet paa følgende Maade: 20 Volumen Serum, i Reglen Blanding fra flere Ænder men i nogle Tilfælde ogsaa Serum fra enkelte Ænder, blev sat til 1 Volumen recentrifugeret Plasma fra Kyllinger eller Høns med Leukose. Som Kontrol anvendtes en Blanding af 20 Volumen fys. Saltvand og 1 Volumen af samme recentrifugerede leukotiske Plasma. Begge Blandinger henstod i 2 Timer ved 37°. Efter at en eventuel Paavirkning havde fundet Sted, injiceredes Agens-Serumblandingen, resp. Agens-Saltvandsblandingen derpaa i Doser paa 2 cc intravenøst paa Kyllinger.

I Tilfælde, hvor Hæmningsevnen overfor leukotisk Blod (Blodlegemer og Plasma) undersøgte, var Fremgangsmaaden følgende: 20 Volumen Serum blandedes med 1 Volumen, i nogle Tilfælde 0,1 Volumen, Blod fra leukotiske Høns eller Kyllinger. *For at sikre sig Tilstedeværelsen af levende Celler anvendtes udelukkende Blod, der umiddelbart forinden var taget fra et levende Dyr med udtalte leukotiske Forandringer i Blodudstrygningen.* Den videre Fremgangsmaade var som ovenfor.

I et Faatal af Tilfælde har den omtalte Teknik været noget modificeret. Der vil blive gjort Rede herfor under Omtalen af de paagældende Forsøg.

Det leukotiske Materiale.

Det i nærværende Arbejde anvendte leukotiske Blod og Plasma hidrører fra 3 forskellige Stammer. Disse Leukosestammer er allerede indgaaende beskrevet af Engelbreth-Holm³⁴) og Rothe Meyer¹⁰⁵).

I. Den kombinerede Hæmocytoblastose-Sarkomstamme (E-Sarc).

Denne Stamme er udgaaet fra en Hane, der var blevet podet 2 Gange; første Gang blev den inoculeret med anæmisk-hæmocytoblastotisk Materiale og anden Gang, 3 Maaneder senere (i August 1932), blev der foretaget intravenøs Injektion af Organemulsion fra et Dyr, der selv var blevet podet med Organmateriale fra en experimentel Tjæreleukose

(*Thomsen & Engelbreth-Holm*¹⁴⁰)). 3 Maaneder efter sidste Indpodning dræbtes Hanen, der paa dette Tidspunkt var svært angrebet. Det viste sig, at den foruden myelocytær Leukose med hæmocytoblastotisk Islæt, i venstre Tibia og højre Femur havde Tumorer, der histologisk var karakteriseret som fusocellulære Sarkomer. Ved Videreføring paa Kyllinger viste baade Sarkomerne og Leukosen sig overførbare, Leukosen som en Hæmocytoblastose og Sarkomet fortsat som et fusocellulært Sarkom. Det viste sig herved, at disse 2 patologiske Processer kunde optræde dels hver for sig, dels kombineret. Karakteristisk var det, at Blod fra et Tilfælde af Hæmocytoblastose ved intravenøs Videreføring atter fremkaldte Hæmocytoblastose, medens det samme Blod ved intramuskulær Inoculation tillige fremkaldte lokaliserede Sarkomer. Stammen er videreført i 2 Grene, den ene ved Videretransplantation intramuskulært af Sarkom fra Dyr til Dyr, den anden ved intravenøs Inoculation af hæmocytoblastotisk Blod. Sarkomgrenen, der nu er videreført i 50 Passager (Januar 1937), frembyder nu kun sjældent Tilfælde med hæmocytoblastotiske Blodforandringer. Hæmocytoblastosegrenen er videreført i 159 Passager (Januar 1937).

II. Stamme T.

er udgaaet fra et spontant Tilfælde af anæmisk Hæmocytoblastose og er videreført siden Juni 1931. I en Periode var Stammen spaltet i 2 Grene: en næsten ren myeloblastotisk, som uddøde med 16' Passage, og en ren hæmocytoblastotisk, der nu (Januar 1937) er videreført i 191 Passager. Stammen har saa godt som udelukkende været videreført ved intravenøse Inoculationer paa sunde Dyr af Blod fra Kyllinger med Leukose.

III. Stamme R.

er udgaaet fra et spontant Tilfælde af blandet Hæmocytoblastose-Myelose. Den er videreført siden Marts 1930, nu (Januar 1937) i 161 Passager. Stammen har saa godt som udelukkende været videreført paa sunde Høns med Blod fra voksne Høns med Leukose. Tilfældene i denne Stamme bestaar altovervejende af rene Hæmocytoblastoser, i sjældne Tilfælde med myeloid Islæt.

III. KAPITEL.

SAMMENLIGNENDE UNDERSØGELSER OVER AGENTIA I 3 FORSKELLIGE LEUKOSESTAMMER.

Er de i Slutningen af Kapitel I (pg. 15) fremsatte Anskuelser rigtige, maatte det synes muligt systematisk at fremkalde Sarkomer ved Indpodning af Materiale fra overførbare Hønsleukosestammer, i alt Fald fra saadanne, hvor Agens var rettet mod en tilstrækkelig udifferentieret Celle, og nærværende Kapitel omhandler derfor Undersøgelser til Belysning af dette Spørgsmaal, og de Slutninger, der heraf kan drages med Hensyn til den indbyrdes Relation mellem de forskellige Agentia, der findes i de 3 Leukosestammer, Forfatteren har arbejdet med.

I det allerede foreliggende Materiale fra de 2 »rene«¹⁾ Hønsleukosestammer *T.* og *R.* fandtes isolerede Tilfælde med Tumordannelser.

Stamme T. er som omtalt (pg. 19) udgaet fra et spontant Tilfælde af anæmisk Hæmocytoblastose og er videreført siden Juni 1931. Stammen var først spaltet i 2 Grene: en næsten ren myeloblastotisk, som uddøde med 16' Passage og en ren hæmocytoblastotisk, der indtil Januar 1937 var videreført i 191 Passager.

Ved Opgørelse af Stammens 147 første Passager fandtes i 3 Tilfælde blandt 733 Dyr, der havde faaet injiceret leukotisk Blod intravenøst, bruskagtige, knudrede Tumorer paa Vingen svarende til Stedet for den intravenøse Injektion. Disse 3 Tumorer var alle fusocellulære Sarkomer. I Tilslutning til subcutane og intramuskulære Injektioner

¹⁾ Ved »rene« Leukosestammer forstaas her Stammer, i hvilke der aldrig ved den sædvanlige intravenøse Inoculationsmaade har været iagttaget Tilfælde af Sarkomer i de indre Organer. Agens fra disse Stammer har derfor været opfattet som »unipotente« og kun i Stand til at frembringe Leukoser.

af leukotisk Blod fra Stamme *T.* paa voksne Høns fandtes dels Udvikling af Hæmocytoblastleukose, dels i et ret betydeligt Antal Tilfælde Sarkomudvikling paa Inoculationsstedet. (Tabel 1).

Tabel 1.
Stamme *T.* (1—147^o Passage).

Leukotisk Blod inoculeret	Podede Dyr	Anslag	Hæmocytoblastose	Sarkom + Hæmocytoblastose	Sarkom
Subcutant	44	26	3	18	5
Intramuskulært	19	4	1	3	0

Den anden »rene« Leukosestamme, *Stamme R.*¹⁾, er udgaaet fra et spontant Tilfælde af blandet Hæmocytoblast-Myelose. Den er videreført siden Marts 1930 og er indtil Januar 1937 videreført i 161 Passager. Som omtalt (pg. 19) bestaar Tilfældene altovervejende af Hæmocytoblastleukoser, i sjældne Tilfælde med myeloblastotisk Islæt. Ved Opgørelse af det foreliggende Materiale fra Stammens 126 første Passager fandtes i 2 Tilfælde blandt 1955 Dyr, der havde faaet injiceret leukotisk Blod intravenøst, multiple Erythroblastomer i de indre Organer.

Ogsaa i Stamme *R.* var det i Tilslutning til subcutane eller intramuskulære Injektioner af leukotisk Blod paa voksne Høns i nogle Tilfælde kommet til lokal Sarkomudvikling paa Inoculationsstedet (Tabel 2).

Tabel 2.
Stamme *R.* (1—126^o Passage).

Leukotisk Blod inoculeret	Podede Dyr	Anslag	Hæmocytoblastose	Sarkom + Hæmocytoblastose	Sarkom
Subcutant	43	25	11	14	0
Intramuskulært	24	14	13	1	0

¹⁾ Stamme *T.* og *R.* er tidligere indgaaende beskrevet af *Engelbreth-Holm*³⁴⁾, hvortil henvises.

Det fremgaar heraf, at der i de 2 Stammer *T.* og *R.*, der hidtil har været opfattet som rent leukotiske, meget vel kan fremkaldes Sarkomudvikling ved egnet Inoculationsmaade.

Det er da Spørgsmaalet, om disse Sarkomer er udviklede fra de injicerede Hæmocytoblaster, idet disse da skulde være omdannet til maligne Fibroblaster, eller om Tumorudviklingen er sket fra Værtsorganismens eget Væv som Følge af Paavirkning med det leukotiske Agens. Endelig er det selvfølgelig tænkeligt, at begge Muligheder foreligger virkeliggjort Side om Side. Er det første Tilfældet, staar man overfor en Art Tumortransplantation, der kun adskiller sig fra de sædvanlige ved, at Cellen i den paa Transplantationsstedet udviklede Tumor (Sarkomet) er morfologisk forskellig fra den Tumorcelle (Hæmocytoblasten), man har transplanteret.

For muligt at oplyse dette Forhold, anstilledes baade i Stamme *T.* og Stamme *R.* Forsøg, hvor man dels injicerede recentrifugeret leukotisk Plasma, dels saadant blandet med *normale* Blodlegemer og endelig leukotisk Blod og leukotiske Blodlegemer. Da tidligere Erfaringer havde vist, at Sarkomudvikling lettest fandt Sted, naar man injicerede det leukotiske Blod subcutant paa voksne Høns, har denne Inoculationsmaade været anvendt.

Forsøgsanordningen var iøvrigt den samme i Stamme *T.* og Stamme *R.*. Der anvendtes 4 Grupper à 10 voksne Høns:

Gruppe I: 1,0 cc leukotisk Blod subcutant.

Gruppe II: 0,4 cc Blodlegemer fra leukotisk Blod, vaskede 2 Gange i fys. Saltvand og derefter suspenderet i 0,6 cc af denne Vædske.

Gruppe III: 0,6 cc leukotisk Plasma + 0,4 cc fys. Saltvand.

Gruppe IV: 0,6 cc leukotisk Plasma + 0,4 cc Blodlegemer fra en normal Høne.

De normale Hønsblodlegemer henstod i 45 Minutter med det leukotiske Plasma før Injektionen, hvilket sikrer en saa fast Adsorption af Agens til Blodlegemerne, at Agens ikke, selv ved 6 Vaskninger med fys. Saltvand, kan fjernes fra disse (*Rothe Meyer*¹⁰⁵)).

Leukotisk Blod, Blodlegemer og Plasma hidrorte i hver Stamme fra et og samme Dyr. Alle Injektioner gaves subcutant over Brystmuskelen.

Resultaterne af Forsøget i Stamme *T.* fremgaar af Tabel 3, i Stamme *R.* af Tabel 4, hvor man finder angivet det injicerede Materiale og Anslagens Art.

Tabel 3.
Stamme *T.*

Subcutant inoculeret Materiale		Gruppe I. 1,0 cc hæmocytoblastotisk Blod	Gruppe II. 0,4 cc hæmocytoblastotiske Blodlegemer + 0,6 cc NaCl.	Gruppe III. 0,6 cc hæmocytoblastotisk Plasma + 0,4 cc NaCl.	Gruppe IV. 0,6 cc hæmocytoblastotisk Plasma + 0,4 cc normale Hønsblodlegemer
Antal Høns		10	10	10	10
Anslag		4	5	3	4
Anslagens Art	Hæmocytoblastose	0	1	2	4
	Sarkom + Hæmocytoblastose	4	4	1	0
	Sarkom	0	0	0	0

Tabel 4.
Stamme *R.*

Subcutant inoculeret Materiale		Gruppe I. 1,0 cc hæmocytoblastotisk Blod	Gruppe II. 0,4 cc hæmocytoblastotiske Blodlegemer + 0,6 cc NaCl	Gruppe III. 0,6 cc hæmocytoblastotisk Plasma + 0,4 cc NaCl	Gruppe IV. 0,6 cc hæmocytoblastotisk Plasma + 0,4 cc normale Hønsblodlegemer
Antal Høns		10	10	10	10
Anslag		1	5	4	2
Anslagens Art	Hæmocytoblastose	0	0	2	2
	Sarkom + Hæmocytoblastose	0	3	2	0
	Sarkom	1	2	0	0

Det ses af Tabellerne 3 og 4, at *frit Agens i recentrifugeret leukotisk Plasma alene kan fremkalde Sarkom* baade i Stamme *T.* og Stamme *R.*. Dette viser, at Agens alene kan bevirke en malign Omdannelse af det mesenchymale Væv i den Organisme, paa hvilken det injiceres, og at *Indpodning af levende Celler ikke er ubetinget nødvendig*. Paa den anden Side iagttoges der efter Injektion af celleholdigt Materiale et langt større Antal Sarkomer (i begge Stammer tilsammen 14 Sarkomer blandt 40 Høns indpodet med celleholdigt, men kun 3 Sarkomer blandt 40 Høns indpodet med cellefrit Materiale). Om dette skal forklares ved, at de injicerede Hæmocytoblasters Transformation til maligne Fibroblaster alligevel spiller en væsentlig Rolle i Tumorgenesen, er dog ikke derfor ganske sikkert. Det maa nemlig ikke lades ude af Betragtning, at de leukotiske Blodlegemer sandsynligvis har en langt større Agenskoncentration end det tilsvarende Volumen Plasma. Det vil senere under Omtalen af den histologiske Undersøgelse af forskellige Stadier af Tumorudviklingen fremgaa, at man intet Holdepunkt har faaet for en direkte Transformation fra Hæmocytoblast til Fibroblast. I de mikroskopiske Præparater er der aldrig iagttaget Overgangsformer mellem disse Celler. En saadan Transformation maa iøvrigt paa Forhaand anses for lidet sandsynlig. Den forskellige Sarkomanslagsprocent i de forskellige Grupper I—IV kan muligvis ogsaa tydes saaledes, at den øjeblikkelige lokale Agenskoncentration i Bindevævet er af Betydning for den eventuelle Tumorudvikling.

Saa vel makroskopisk som mikroskopisk har Tumorerne i Stammerne *T.* og *R.* stor Lighed med hinanden, ligesom de ogsaa i deres kliniske Forløb forholder sig ens. I det følgende vil de derfor blive beskrevet under et.

Fra ca. 14'—20' Dag efter den subcutane Injektion kan man ved Palpation paavise en flad, grynet, ret fast Infiltration, der er adhærent til Overhuden, men i Reglen først paa et senere Tidspunkt bliver adhærent til den underliggende Muskulatur. Saafremt der forløber en passende Tid, før Dyret dør, vokser Tumor jævnt dels i Dybden, men især efter Fladen, ikke sjældent indtagende Brystmuskelen i hele dennes

Udstrækning. Det er en Undtagelse, naar Tumor regredierer. Væksthastigheden er dog kun sjældent saa stærk, som den iagttages i den blandede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme*. Tiltager Tumor pludselig

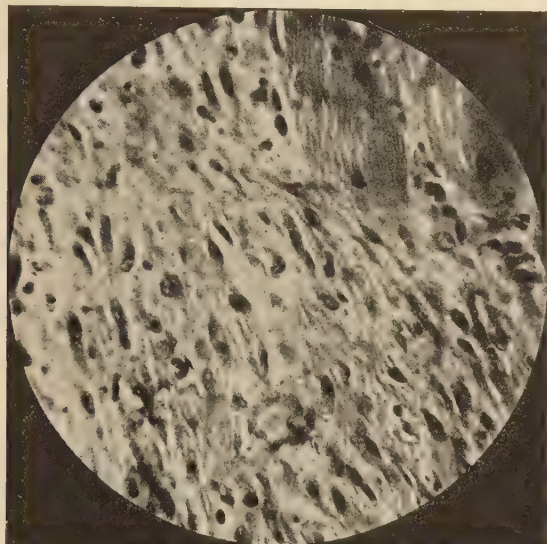


Fig. I.

Sarkom efter subcutan Injektion af Blod fra Stamme T.
($\times 500$).

stærkt i Omfang, skyldes det i Reglen Blødning i Tumor eller Dannelse af betydelige Mængder af mucinøs Vædske i Tumors centrale Del og ikke virkelig Celleproliferation. Der kan paa denne Maade fremkomme betydelige, indtil andægstore cystiske Tumorer. Der er *aldrig i Stammerne T. eller R. iagttaget metastaserende Sarkomer*.

Makroskopisk ligner Tumorerne typiske Sarkomer. De er oftest ret haarde, og paa Snit er Farven i Reglen hvidgul, ofte med Petecchier og smaa — undertiden sammenflydende — Hulrum med mucinøs Vædske.

Histologisk viser disse Tumorer et ret polymorft Billede, hvor Prototypen er det fusocellulære Sarkom, opbygget af meget umodne Fibroblaster. Den store Cellerigdom og den uordnede Lejring af Cellerne er

karakteristisk. Mitoser iagttages ikke, eller kun sjældent, men der er en Del Kærnepolymorfi. I Periferien finder man destruktiv Infiltration af Muskulaturen. Den infiltrerende Randzone er enten opbygget af fuso-

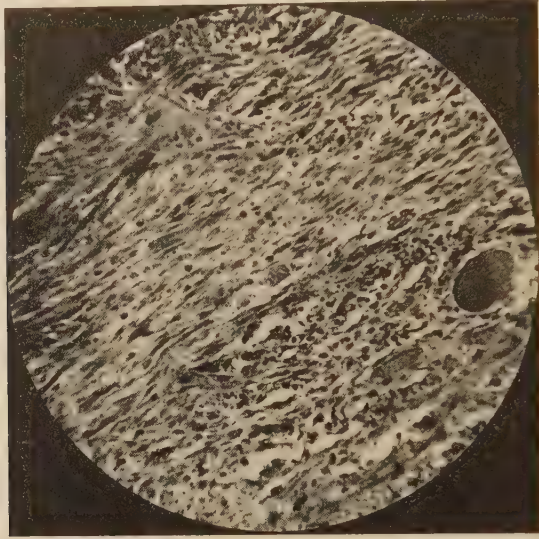


Fig. II.

Sarkom efter subcutan Injektion af Blod fra Stamme *T*.
($\times 200$).

cellulært Sarkomvæv eller af Rundceller, og disse sidste invaderer da Muskulaturen, splittende de enkelte Fibriller fra hinanden og destruerende Sarkolemmaet (Fig. I og II).

Tumorerne kan ogsaa stedvis have mere myxosarkomlignende Partier, og i enkelte Tilfælde kan hele Tumor være opbygget af saadant Væv. Af og til findes der større Partier i Tumor med Angio-Endotheliomdannelse, men egentlige Angio-Endotheliomer af *Murray & Begg* Typen er ikke iagttaget. I to Tilfælde var Tumor helt eller delvis opbygget af Hæmocytoblaster. Her maa man antage at have et Slags Transplantat for sig, en Tumorudvikling af de injicerede Hæmocytoblaster (Fig. III).

Skønt disse Tumorer saaledes viser sig som lidet maligne Svulster,

maa det alligevel anses for berettiget at stille Diagnosen Sarkom. Aarsagen hertil er dels histologisk: de umodne, uordnet lejrede Celler og den destruktive Muskelfiltration, dels at det, som det senere vil blive

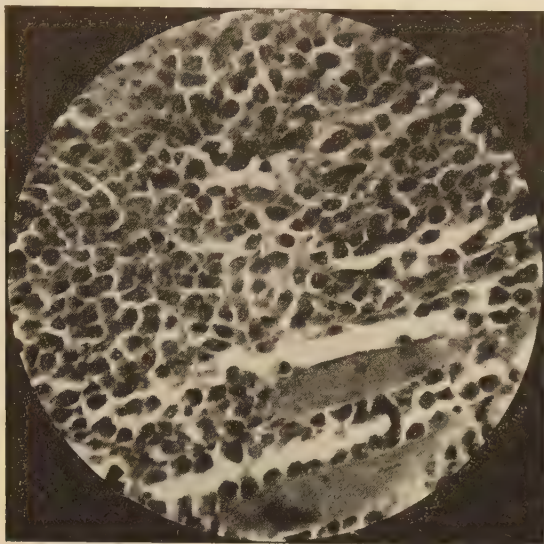


Fig. III.

Hæmocytoblastom efter subcutan Injektion af Blod fra Stamme T.
($\times 500$).

beskrevet, er lykkedes at transplantere nogle af disse Tumorer (ganske vist kun i een Passage).

Da det saaledes havde vist sig, at det var muligt at fremkalde Udvikling af Sarkom i 2 hidtil »rene« Leukosestammer, i hvilke der aldrig var iagttaget Tilfælde med Sarkomudvikling i de indre Organer ved intravenøse Inoculationer af leukotisk Blod, var det nærliggende at foretage en sammenlignende histologisk Undersøgelse over Vævsreaktionen efter subcutan Inoculation dels af normalt Hønsblod, dels af leukotisk Blod fra en af de »rene« Leukosestammer (Stamme T.), og at sammenholde disse med Præparater fra de tilsvarende Stadier i Tumorudviklingen i den blandede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme*¹⁾.

¹⁾ Den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* er indgaaende beskrevet af Rothe Meyer¹⁰⁵), hvortil henvises.

Undersøgelserne foretoges paa følgende Maade:

- 1) paa 5 Høns injiceredes subcutant 1,0 cc *normalt* Hønsblod,
- 2) paa 5 Høns injiceredes subcutant 1,0 cc *leukotisk* Hønsblod fra Stamme T., og
- 3) paa 5 Høns injiceredes subcutant 1,0 cc *leukotisk* Hønsblod fra *Hæmocytoblastose-Sarkomstammen*.

Første Gang 3 Dage efter Injektionen og derefter hver 3' Dag dræbtes 1 Dyr i hver Gruppe, og Sammenligning blev foretaget saavel af det makroskopiske som af det mikroskopiske Billede.

Efter subcutan Injektion af *normalt Hønsblod* iagttoges 3', 6' og 9' Dag aftagende Rester af det injicerede Blod i Subcutis, medens det paa Dyrene, der dræbtes paa 12' og 15' Dag, var fuldstændigt forsvundet. Svarende hertil fandt man ved Mikroskopi først velbevarede Erythrocyter uden Reaktion fra det omgivende Væv og senere sparsomme Hobe, omgivet af let fortættet Bindevæv, hvorfra der voksede spredte Fibroblaster og unge Kar ind blandt Erythrocyterne. I Omfanget heraf fandtes Fagocyter i stort Antal med rigelig Blodpigment. Adskillige Erythrocyter var i Henfald. Fra 12' Dag kunde man ikke mere paavise Spor af det injicerede Blod.

Et helt andet Billede fandtes efter den subcutane Injektion af *leukotisk Blod fra Stamme T.* Allerede paa 3' Dag var der indtraadt en markant Vævsreaktion, idet der, lejrede omkring Hobene af de injicerede Blodlegemer, fandtes en Del sammenhængende store, klare Celler, der dels mindede om hyperplastiske Endothelceller, dels om Fibroblaster, men dog var langt større og talrigere end de Fibroblaster, der fandtes paa 9' Dag efter Injektionen af normalt Blod. Nogle Steder dannede disse Celler Væggen i smaa Hulrum, hvori der laa Blod. I Subcutis fandtes rigelige Blodmasser, hvori Hæmocytoblaster dominerede, og i større Antal end svarende til deres Mængde i det injicerede Blod. Talrige af disse Hæmocytoblaster viste en Kærne i mitotisk Deling. De modne Erythrocyter var derimod, ligesom Tilfældet var efter Injektionen af normalt Blod, delvis i Henfald. I de følgende Dage tiltog Mængden af de fibroblastlignende Celler betydeligt. Der saas dog ingen Mitoser i disse. Hæmocytoblasterne forsvandt derimod efterhaanden fuldstændigt. Der optraadte nu talrige Kapillærer med tykt Endothel. Grænsen mellem dette Væv og Muskulaturen fandtes fra 6' Dag uskarp, idet det unge Bindevæv fortsatte sig »invasivt« ind mellem

Muskeltraadene. Fra 15' Dag iagttoges en hvirvlet Anordning af store fibroblastære, tenformede Celler, saa at hele Billedet nu fuldstændigt svarede til det, der ses ved det manifeste Sarkom.

Fuldstændigt tilsvarende Udseende havde de histologiske Billeder efter Injektion af Blod fra den blandede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme*, kun indtraadte de patologiske Forandringer langt hurtigere og voldsommere. Allerede paa 3' Dag var de saa udtalte, at hele det mikroskopiske Billede var i høj Grad suspect for Sarkom, og dette fandtes fuldt udviklet paa 6' Dag.

Det skal bemærkes, at *man i intet Tilfælde, hverken i Stamme T. eller i den kombinerede Hæmocytoblastose-Sarkomstamme har iagttaget Celler, der kan opfattes som Overgangsformer mellem Hæmocytoblaster og de omtalte fibroblastlignende Celler*. Disse sidste fandtes da heller ikke, hvor Hæmocytoblasthobene var størst, men tværtimod altid adskilt fra disse.

Derimod iagttoges mange Steder i Periferien af Tumorerne en stærk Infiltration af Muskulaturen med »Rundceller«, relativt store Celler med rund, kromatinfattig Kærne og ringe Protoplasma. Disse Celler, hvis Natur ikke er nærmere kendt, viste ikke sjældent Indvækst mellem Muskeltraadene, ofte bevirkende en Destruktion af Sarkolemmaet. Dette Billede svarer fuldstændigt til Beskrivelsen af de Tumorer, *Jarmai*⁷⁶⁾ har fremkaldt ved intramuskulær Indpodning af leukotisk Lever og *Pentimalli's*^{99, 100)} Beskrivelse af det histologiske Billede af *Chicken Tumor I*.

De i de »rene« Leukosestammer fremkaldte Sarkomer viste sig i nogle Tilfælde transplantable.

I Stamme T. er der ialt foretaget Transplantationer fra 5 Høns med Sarkomer paa ialt 48 Kyllinger. Den transplanterede Tumors Bygning og Anslagets Hyppighed og Art fremgaar af Tabel 5.

De efter Transplantationen udviklede Tumorer naaede kun Ært-til Hasselnødstørrelse. Dette skyldes ikke, at Dyrene døde af en samtidig udviklet Hæmocytoblastose; thi som det fremgaar af Tabellen, *har der i et ret betydeligt Antal Tilfælde udviklet sig Sarkom uden komplicerende Hæmocytoblastose*. Den gennemsnitlige Levetid for disse

Tabel 5.
Transplantation af Tumor fra Høns i Stamme T.

Fra Høne Nr.	Tumors Art	Transplanteret paa	Anslag	Anslagets Art		
				Hæmocytoblastose	Sarkom + Hæmocytoblastose	Sarkom
1759	Tencellesarkom	10 Kyl.	6	1	2	3
1929	»	10 »	4	1	2	1
2120	»	10 »	9	3	6	0
2131	»	8 »	6	3	3	0
1892	Fibroangioendothelion	10 »	4	1	0	3
1853	Tencellesarkom m. Hæmocytoblastose	10 »	2	0	1	1

sidste Dyr har været 30 Dage (varierende fra 11 til 68), og dog har heller ikke disse Dyr haft Sarkomer, der overskred Mandelstørrelse.

Forklaringen maa søges i, at disse Tumorer er lidet maligne. Herfor taler i det histologiske Billede: de faa Mitoser og den kun moderate Kærnepolymorfi. Den ringe Vækstenergi træder særlig frem, naar man forsøger at videretransplantere et saadant Sarkom i 2' Passage. Det er forsøgt 2 Gange i Stamme T., begge Gange uden Anslag.

I Stamme R. er Sarkomernes Malignitet endda endnu mindre, idet de ved subcutan Injektion af leukotisk Blod fremkomne Tumorer ikke har ladet sig transplantere.

DISKUSSION.

I tidligere Arbejder har *Engelbreth-Holm*³⁴⁾ og *Rothe Meyer*¹⁰⁵⁾ motiveret den Anskuelse, at Agens i den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* er et Produkt af og specifikt rettet mod Hæmohistioblasten, en udifferentieret mesenchymal Stamcelle med Udviklingspotenser, saavel i fibroblastær som i hæmocytoblastær Retning, hvor-

imod Agens i de »rene« Leukosestammer *T.* og *R.* er produceret af Hæmocytoblaster af forskellig Modenhedsgrad. Her skal derfor kun resumeres de vigtigste Holdepunkter for denne Opfattelse.

Med *Murphy* (pg. 12) opfattes de ultravisible, filtrerbare Agentia, som foraarsager de her diskuterede Sygdomme, som et Produkt af de angrebne Celler (Myeloblast, Erythrogonie, Hæmocytoblast, Fibroblast, endotheliale Celler etc.). Disse Agentia antages at reproduceres i Forbindelse med den levende Celles Stofskifte. Naar Agens indføres i en normal Organisme, vil det inducere Evnen til Tumorstofvækst i Celler af samme Type, som det stammer fra, og paa samme Tid vil det sætte disse Celler i Stand til selv at producere Agens.

Da nu Agens fra den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* (*E-Sarc.*), som vist i Tabel 6, ved intravenøse Inoculationer

Tabel 6.

Stamme *E-Sarc.* { 1— 50' Passage af Sarkomgrenen.
1—159' Passage af Hæmocytoblastosegrenen.

Videreføring fra Tilfælde med	Inoculations- materiale og Metode	Antal Dyr	An- slag	‰ An- slag	Anslagets Art		
					Hæmocyto- blastose	Sarkom + Hæmocyto- blastose	Sarkom
Ren Hæmocyto- blastose	Blod i v.	966	934	96	906	20	8
	Blod subcut. og i. m.	103	64	62	19	37	8
Sarkom + Hæmocyto- blastose	Blod i. v.	200	141	70	46	81	14
	Blod subcut. og i. m.	116	78	67	11	33	34
	Transplantation	55	37	67	8	5	24
Rent Sarkom	Blod i. v.	23	6	26	0	5	1
	Blod subcut. og i. m.	32	19	59	0	9	10
	Transplantation	352	323	92	0	20	303

paa Høns overvejende giver Hæmocytoblastoser, i relativt faa Tilfælde baade Hæmocytoblastoser og Sarkomer og meget sjældent rene Sarkomer, medens Agens fra samme Stamme ved intramuskulære Inoculationer hyppigt giver rene Sarkomer, sjældnere kombineret med Hæmocytoblastoser og sjældent de sidste alene, antages det, at Agens fra denne Stamme er produceret af og rettet mod Hæmohistioblaster.

Ud fra analoge Betragtninger maa Agens i Stammerne *T.* og *R.* antages at være indstillet paa mere differentierede Celler (Hæmocytoblastoser). Disse Stammer bestaar begge fortrinsvis af Tilfælde af Hæmocytoblastoser, Erythroblastoser og Myeloblastoser, medens Sarkomtilfælde kun ses under ganske specielle Forhold.

Imidlertid kunde der paavises en betydelig Forskel paa Leukosetyperne i Stammerne *T.* og *R.*; thi som det fremgaar af Tabel 7 var Antallet af Myeloblastoser i Stamme *R.* forsvindende lille (0,1 %) i Forhold til Antallet i Stamme *T.* (7,4 %). Det store Antal Myeloblastoser i Stamme *T.* hidrører fra det tidligere omtalte Forhold (pg. 19), at denne Stamme i de 16 første Passager var spaltet i en hæmocytoblastotisk og en myeloblastotisk Gren. Man kan derfor antage, at Agens i Stamme *T.* har sin Oprindelse fra og angriber en relativt mere umoden Hæmocytoblast med Udviklingspotenser saavel i erythroblastisk som i myeloblastisk Retning, medens derimod Stamme *R.*'s Agens angriber en relativt modnere Hæmocytoblast, der allerede er differentieret i erythroblastisk Retning.

I Overensstemmelse med den Opfattelse, at de Leukoser, der er repræsenteret i *Hæmocytoblastose-Sarkomstammen (E-Sarc)* og Stammerne *T.* og *R.*, er Neoplasmer af forskellig Modenhedsgrad, finder

Tabel 7.

Stamme	Podede Høns og Kyllinger	Anslag	Hæmocytoblastoser	% Hæmocytoblastoser	Myeloblastoser	% Myeloblastoser
<i>T.</i> 1—191 Pass.	1601	1032	956	92,6	76	7,4
<i>R.</i> 1—161 Pass.	2553	1625	1623	99,9	2	0,1

man en Forskel, saavel i Anslagsprocenten som i Levetiden hos de inoculerede Dyr, naar man til Sammenligning anvender Tilfældene af Hæmocytoblastoser i de 3 Stammer efter intravenøse Inoculationer af leukotisk Blod (Tabel 8), og denne Forskel er ganske i Overensstemmelse med den almindelige Regel, at en Tumor er desto mere malign og hurtig forløbende, jo mere umodne Celler den er opbygget af.

Tabel 8¹⁾.

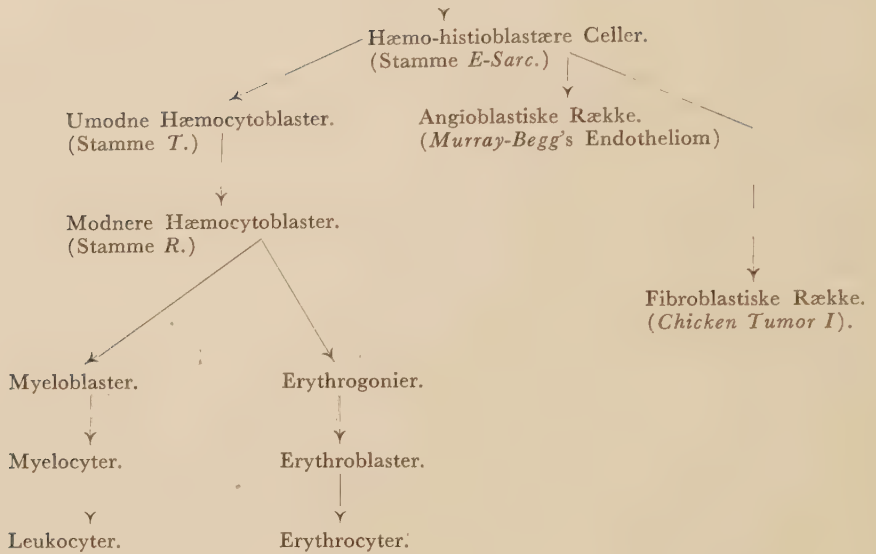
Stamme	Podede Kyllinger	Anslag	% Anslag	Levetid
<i>E.-Sarc.</i> 1—159 Pass.	810	802	99,0	8,0 Dage
<i>T.</i> 1—191 Pass.	878	829	94,4	10,4 »
<i>R.</i> 1—161 Pass.	699	641	91,7	13,9 »

De ovenfor gennemgaaede teoretiske Overvejelser angaaende den indbyrdes Relation mellem de 3 forskellige Leukosestammer lader sig anskueliggøre i skematisk Form, idet man hypotetisk samtidig opfører andre overførbare Hønsetumors cytotogenetiske Slægtsskab med disse Stammer (pg. 34).

Det skal bemærkes, at det ikke drejer sig om en springvis Modning af en Celle til den næste, men om en jævnt glidende Overgang. Saaledes er f. Eks. Hæmocytoblasten ikke een vel defineret Celletype, men repræsenterer en Række Celler af stigende Modningsgrad, der danner Overgange fra Hæmohistioblasterne til henholdsvis Myeloblasterne og Erythrogonierne, og saa fremdeles for alle de andre Celletyper. Dette Forhold er man jo iøvrigt fortrolig med for de modnere Celletypers Vedkommende (jævnfør f. Eks. den jævne Overgang i Rækken: Promyelocyter — Myelocyter — Metamyelocyter).

¹⁾ For at opnaa et saa ensartet Sammenligningsgrundlag som muligt, har man i Tabel 8 kun medregnet Kyllinger, der var 6—8 Uger gamle, og som havde faaet injiceret 0,2—1,0 cc hæmocytoblastotisk Blod intravenøst.

Mesenchymceller.



Er dette Tilfældet, forstaas det, at *et givet Agens ikke kan være specifikt indstillet paa een bestemt vel defineret Celle. Agens maa være indstillet paa en Række af Celletyper, saaledes at Aviditeten er faldende overfor andre Celletyper, jo fjernere i udviklingsmæssig Henseende de er fra den Celletype, der har produceret Agens.*

Anlægges denne Betragtningssmaade, faar man en Forklaring paa Resultaterne i de 3 Stammer. Naar Agens i Stammerne *T.* og *R.* formaar at frembringe Sarkomer, kan dette forklares ved, at Agens vel er primært indstillet paa Hæmocytoblaster, men — svarende til Udviklingsforholdet — sekundært og med langt ringere Aviditet kan angribe mindre differentierede Celler (f. Eks. Hæmo-histioblastære). I Overensstemmelse hermed finder man, at Antallet af udviklede Sarkomer efter subcutane og intramuskulære Inoculationer med leukotisk Blod er størst i den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme*, mindre i Stamme *T.* og mindst i Stamme *R.*, saaledes som det fremgaar af Tabel 9.

Tabel 9.

Stamme	Podede Dyr	Anslag	Hæmocy- toblastose	$\frac{\%}{\text{Hæmocy-}}$ toblastose	Hæmocy- toblastose + Sarkom	$\frac{\%}{\text{Hæmocy-}}$ toblastose + Sarkom	Sarkom	$\frac{\%}{\text{Sarkom}}$
<i>E-Sarc.</i> 1—159 Pass.	219	142	30	21,1	70	49,3	42	29,5
<i>T.</i> 1—191 Pass.	73	34	4	11,8	25	73,5	5	14,7
<i>R.</i> 1—161 Pass.	77	40	24	60,0	15	37,5	1	2,5

Analogt hermed er det Forhold, at det er lykkedes at videreføre en Sarkomgren fra den blandede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* i 52 Passager ved intramuskulære Transplantationer af Sarkomvæv fra Dyr til Dyr, hvorimod Transplantationer i Stamme *T.* kun har kunnet gennemføres i een Passage, og i Stamme *R.* er Transplantationer ikke lykkedes.

De fremførte Iagttagelser og teoretiske Overvejelser lader formode, at der maatte være Mulighed for i visse overførbare Hønsesarkomstammer at iagttage Tilfælde af Sarkom kombineret med leukotiske Forandringer. Dette er da ogsaa lykkedes for *Troisier* (se pg. 14).

Om de af *Oberling & Guérin*⁹⁶) iagttagne 3 Tilfælde af Leukose efter intravenøs Inoculation af Tumurvæv fra *Chicken Tumor I* er at opfatte som spontane, er det paa Forhaand umuligt at afgøre. Kun saa meget kan siges, at Leukose som Følge af Inoculation med f. Eks. *Chicken Tumor I* maa forekomme ret sjældent, da det ætiologiske Agens, hvad disse Tumorerers store Typekonstans viser, er derivet fra relativt differentierede Celler, og Agens' Aviditet til Hæmocytoblasten svarende til Afstanden i Udviklingen derfor maa være ret ringe. Størst Chance for at fremkalde Leukose med *Agentia* fra overførbare Hønsesarkomer vil man formentlig have ved at inoculere et større Antal Dyr intravenøst med Sarkommateriale, svarende til at man i de leukotiske Stammer lettest opnaar Fremkomst af Sarkomer ved subcutan Podning med leukotisk Materiale.

KONKLUSION.

De foreliggende Iagttagelser gør det sandsynligt, at de 3 Leukosestammer: *R.*, *T.* og *E-Sarc.* (*Hæmocytoblastose-Sarkomstammen*) repræsenterer Neoplasmer af forskellig Modenhedsgrad. Sygdommens Malignitet (Anslagsprocent og Levetid efter Inoculation med leukotisk Materiale), Forholdet mellem Antallet af Hæmocytoblastoser, Myeloblastoser og Sarkomer samt endelig Sarkomernes Transplantationsforhold i de 3 Stammer, fører til Antagelsen af, at Agens i den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* er produceret af, og virker paa relativt umodnere Celletyper (Hæmohistioblaste), medens de 2 Agentia i Stammerne *T.* og *R.* er produceret af, og virker paa relativt modnere Celletyper (Hæmocytoblaste), dog saaledes at Agens i Stamme *T.* hidrører fra en mere umoden Hæmocytoblast end Agens i Stamme *R.*, idet Agens i denne Stamme maa antages at være produceret af en Celle, hvis Differentiering i erythroblastisk Retning er mere fremskreden, end det er Tilfældet for den Hæmocytoblasttype, der dominerer i Stamme *T.*.

Som Forklaring paa det i nærværende Arbejde paaviste Forhold, at der under særlige Omstændigheder i Stammer (*T.* og *R.*), der hidtil har været opfattet som rent leukotiske, kan udvikles Sarkomer, antages det, at der, svarende til den jævne Overgang fra Celletype til Celletype under Cellens Modning, vel er Tale om en maximal Affinitet af Agens til den Celletype, det er produceret af; men at Agens ogsaa — med ringere Aviditet — formaar at inducere Malignitet i udviklingsmæssigt nærstaaende Celletyper.

Det maa dog erindres, som ogsaa fremhævet af andre (*Engelbreth-Holm*³⁴), *Furth*⁶⁰) m. fl.), at de Dyr, som Agens inoculeres paa, kan vise ret forskellig Reaktion paa samme Agens, ja endog er i Stand til at *give Agens en varig Modifikation*, saa dets maximale Affinitet bliver rettet mod en hel anden Celletype, end det tidligere var.

Der er saaledes ingen skarp Grænse mellem Agentia, der fremkalder Sarkomer, og Agentia, der fremkalder Leukoser, og det er derfor naturligt i det følgende, der omhandler immunbiologiske Forhold ved Hønsleukoserne med særlig Henblik paa »antigene« Egenskaber hos de ætiologiske Agentia, at medtage en kort Oversigt over de Erfaringer, andre har erhvervet om tilsvarende Forhold ved Hønsesarkomer.

IV. KAPITEL.

IMMUNITETSFORHOLD VED DE OVERFØRBARE HØNSESARKOMER.

De overførbare Hønsetumorer er særlig velegnede til Studiet af immunbiologiske Forhold ved maligne Svulster, netop fordi de — i Mod-sætning til de patologisk-anatomisk tilsvarende Dannelser hos Pattedyrene — lader sig overføre ved Indpodning af cellefrit Tumorfiltrat paa sunde Dyr. Medens Overføring af maligne Tumorer hos Pattedyr kun har vist sig mulig ved Inoculation af levende Celler fra et andet Dyr, hvorpaa disse Celler, under Tumors Vækst og Metastasering formerer sig, uden at det har været muligt at paavise, at Værtsorganismens egne Celler herved transformeres fra normale til maligne, aabner Forekomsten af de tumorproducerende cellefri Agentia ved visse Hønsesarkomer Mulighed for ved Indpodning paa sunde Dyr at omdanne dettes *egne* Celler til Sarkomceller. Det er indlysende, at dette Forhold i høj Grad simplificerer Tydningen af Immunprocesserne i Tilslutning til Tumurvæksten, medens det paa den anden Side understreger Nødvendigheden af at udvise Reservation med at drage Slutninger vedrørende tilsvarende Forhold hos Pattedyr.

I de sidste 25 Aar er der udført et betydeligt Arbejde for nærmere at opklare Immunforholdene ved de overførbare Hønsetumorer. Undersøgelserne har især koncentreret sig om Problemer vedrørende Resistens og Spontanhelbredelse, Forekomsten af Hæmstoffer i Blod og Svulstvæv hos tumorbærende Høns, Forsøg paa aktiv og passiv Immunisering, og endelig Paavisningen af, at de ætiologiske Agentia — eller rettere Materiale indeholdende disse — ved Indpodning paa Dyr af anden

Art end Høne er i Stand til at fremkalde Produktion af Stoffer, der in vitro formaar at neutralisere Agens.

Resistens og Spontanhelbredelse.

Efter 3 Aars Arbejde med overførbare Hønsesarkomer fastslog Rous^{110, 111}), at der hos Høns forefandtes 2 Former for Resistens, idet nogle Høns viste sig resistente overfor Indpodning af levende Tumorceller, andre kun overfor Indpodning af cellefrit Materiale indeholdende det ætiologiske Agens.

De to Former for Resistens var uafhængige af hinanden, men kunde — som 3' Mulighed — forefindes samtidig. Dette sidste var saaledes Tilfældet hos Høns, der helbredtes spontant ved Tumors Regression. I saa Tilfælde var Resistensen erhvervet.

Endvidere fandt Rous & Murphy¹¹⁹), at den spontant forekommende Resistens var uspecifik og ligelig overfor Tumorer af forskellig Type resp. disses virksomme Agentia, medens den erhvervede Resistens viste sig i høj Grad specifik, saaledes at Høns, der var spontant helbredte for een Tumortype, vel viste sig resistente overfor fornyet Indpodning af samme Materiale, men ikke overfor Celler eller Agens fra andre Sarkomtyper.

Carrel¹⁵) og Fischer³⁹) paaviste, at Serum fra voksne Høns, der havde vist sig absolut resistente overfor Inoculation, saavel af celleholdigt som af cellefrit Tumormateriale, var i Stand til, ved Henstand in vitro med agensholdigt Materiale, at inaktivere Agens. Derimod forblev Sarkomcellerne maligne selv efter 2½ Maanedes Dyrkning in vitro i Plasma fra saadanne absolut resistente Høns. Serum fra Høns, der viste sig resistente overfor Inoculation af cellefrit, agensholdigt Materiale, men ikke overfor Indpodning af celleholdigt Materiale, var ligeledes i Besiddelse af Evne til at neutralisere cellefrit Agens. Fischer sluttede heraf, at visse Høns var i Besiddelse af en naturlig Resistens overfor frit Agens, fordi deres Blod og Lymfe indeholdt agensneutraliserende Stoffer. Naar Podning med celleholdigt Materiale paa disse Dyr forårsagede Tumorvækst, skyldtes det en Formering af de implanterede Sarkomceller, medens Værtsdyrets egne Celler ikke undergik malign Transformation, idet frigjort Agens straks neutraliseredes. Saalænge

Agens derimod fandtes bundet i den levende Celle, kunde det ikke angribes af det antagonistiske Princip. Visse Høns forholdt sig tillige refraktære overfor Inoculation af levende Sarkomceller. Disse absolut resistente Høns besad ikke alene en humoral betinget Immunitet, men tillige en Immunitet, der manifesterede sig ved manglende Vækst af implanterede Sarkomceller.

Med Hensyn til Hyppigheden af Forekomsten af spontant resistente Høns er Angivelserne noget varierende. *Fischer*³⁹⁾ finder saaledes, at 40 % af alle Høns er resistente overfor Inoculation af frit Sarkomagens fra *Chicken Tumor I*, kun 1 % viste sig tillige refraktære overfor Indpodning af levende Sarkomceller. *Cramer*²¹⁾, der ogsaa har arbejdet med *Chicken Tumor I*, har i sit Materiale fundet, at 30 % af de undersøgte Høns var resistente overfor Inoculation med cellefrit, agensholdigt Tumorfiltrat, medens »et saa ringe Antal Høns viste sig resistente overfor Inoculation af celleholdigt Materiale, at man ganske kunde se bort derfra«. Efter *Bürger*¹¹⁾ var 3 % af undersøgte Høns spontant resistente overfor celleholdigt Materiale fra *Chicken Tumor I*.

Imidlertid har *Fränkel*^{44, 45)} paavist, at Antallet af Dyr, der var resistente overfor en enkelt Indpodning af Materiale fra *Chicken Tumor I*, var underkastet periodiske, saisonbundne Variationer. Han fandt saaledes ved Inoculation af agensholdigt Tumorfiltrat, at ca. 60 % af Hønsene var resistente i de 6 Sommermaaneder (Marts—August), medens 90 % var resistente i de 4 Vintermaaneder (November—Februar). Foretoges Indpodningen med celleholdigt Materiale, fandtes 36 % resistente i Sommermaanederne mod 46 % i Vintermaanederne.

Det er i denne Forbindelse interessant, at *Schneider*¹²⁵⁾ har paavist, at spontane Hønsetumorer forekommer hyppigere i Tidsrummet Maj—Oktober end i den øvrige Del af Aaret. Hans Materiale omfatter 11000 Høns, der var ca. 1 Aar gamle og indsendt til Slagtning.

Hvorledes disse saisonbundne Resistensvariationer skal forklares er usikkert. Det synes rimeligt at antage, at Ændringer i det hormonale Milieu er af Betydning, men Indvirkningen af Ændringer i Foderets Sammensætning (mere Grøntfoder om Sommeren), eller Ændringer i Lysets Kvalitet og Kvantitet, kan paa nuværende Tidspunkt ikke udelukkes. Det er heller ikke opklaret, om Variationerne er et Udtryk for en

vekslende Evne hos Organismen til at producere Agens, eller om de er et Udtryk for saisonbundne Variationer i Evnen til at reagere med Immunprocesser.

Paavisningen af de saisonbundne Variationer i Resistens er muligvis af Betydning for Forstaaelsen af det ofte iagttagne Forhold, at Høns, som har vist sig refraktære overfor gentagne Inoculationer af Tumor-materiale, pludselig viser sig modtagelige (*Fränkel*⁴³), *Meyer & Saborido*⁸⁵) m. fl.).

Foruden den omtalte stærke Resistens, der markerer sig ved absolut Uimodtagelighed overfor Indpodning af celleholdigt eller cellefrit, agensholdigt Materiale, eller overfor begge Dele, findes Tilfælde, hvor Tumor vel viser progressiv Vækst, men denne foregaar langsomt, og Dyrets Død indtræder først, efter at den patologiske Proces har bestaaet i længere Tid, eventuelt indtræder endog Regression og Dyrets Helbredelse. Dette kan enten finde Sted, naar det anvendte Inoculations-materiales Virulens har været ringe, eller naar Dyret, Indpodningen er foretaget paa, har været i Besiddelse af en vis relativ Resistens. Det har vist sig, at man i Serum fra Høns med langsomt voksende Sarkomer og i Serum fra Høns efter Spontanhelbredelse, kan paavise Tilstedeværelse af Hæmstoffer.

Saaledes fandt *Andrewes*^{2,3}), at Serum fra Høns med langsomt voksende *Mill Hill I Tumor*, *Chicken Tumor I* og *Mill Hill II Tumor* indeholdt Hæmstoffer. Disse var ikke blot i Stand til at neutralisere Agens fra den Tumortype, som fandtes hos vedkommende Høne, fra hvem det undersøgte Serum stammede, men ogsaa Agens fra de 2 andre Tumortyper. *Andrewes* kunde konstant paavise Hæmningsevne i Serum 53 Dage efter Indpodning af Tumor, og Hæmningsevnen var stærkest 5 Maaneder efter Inoculationen. Hos 4 Høns, hvor Tumor pludselig voksede stærkt, forsvandt Serums Hæmningsevne atter. *Des Ligneris*⁸²) fandt Hæmningsevne i Serum allerede 10 Dage efter Indpodning af Filtrat fra *Chicken Tumor I* paa Høns. Hæmningsevnen var langt mere udtalt hos Høns med langsomt voksende Tumorer, end hos Høns med hurtigt voksende. *Sittenfield, Johnson & Jobling*¹²⁷) fremhæver, at Serums Hæmningsevne formindskes, naar Dyret er nær ved Døden.

Ogsaa Serum fra Høns, paa hvilke Tumor var regredieret, fandtes i Besiddelse af Hæmningsevne overfor agensholdigt Filtrat. Saaledes var

Hæmningsevnen meget udtalt hos spontant helbredte (*Des Ligneris*⁸²) og i Serum fra Høns, som efter Røntgenbehandling var helbredte for deres Sarkom (*Mottram*⁸⁶)).

I Forsøg paa Renfremstilling af det ætiologiske Agens fra *Chicken Tumor I* har *Sittenfield & Medarbejdere*^{79, 127, 129}) og *Murphy & Medarbejdere*⁹¹) paavist Tilstedeværelsen af Hæmstoffer i Filtrater fra denne Tumor. Ved Præcipitations- og Adsorptionsmetoder kunde Agens og Hæmstof adskilles. I langsomt voksende Tumorer fandtes særligt meget Hæmstof, saa meget, at Filtrater og Ekstrakter tilsyneladende var ganske uvirksomme som Følge af Neutralisationen af Agens. Efter Fjernelse af Hæmstoffet viste saadanne Filtrater og Ekstrakter sig imidlertid i Stand til at fremkalde Tumorer. Agens var blevet »aktiveret«. Disse Hæmstoffer bevirker saaledes ikke en Destruktion, men en Neutralisation af Agens. De paagældende Hæmstoffer synes at være af anden Natur end de, der kan paavises i Blod hos tumorbærende Høns. De er nemlig ganske uspecifike og kan, som vist af *Murphy & Sturm*, ikke blot hæmme Vækst af Hønsesarkomer, men ogsaa Væksten af forskellige Musesarkomer. De forholder sig i den Henseende analogt med Hæmstoffer i Ekstrakter af homolog Fosterhud og Placenta. Hæmstofferne er virksomme efter Opvarmning til 56°, men ødelægges ved Opvarmning til 65°.

Aktiv og passiv Immunisering af Høns.

Da Hønsorganismen, som det fremgaar af det ovenfor anførte, er i Stand til at producere Hæmstoffer, der kan neutralisere frit Tumoragens, var det nærliggende at forsøge, om det var muligt at immunisere Høns aktivt eller passivt.

Aktiv Immunisering har været forsøgt med tumor- eller agensholdigt Materiale, der var svækket paa forskellig Vis. *Rous & Murphy*¹¹⁶) og *Bürger*¹¹) inoculerede saaledes Høns gentagne Gange med Sarkomvæv, der var »svækket ved Opvarmning«. Udfra den Kendsgerning, at det ofte er lykkedes at paavise Tilstedeværelsen af Agens i Blodet hos Høns, der i længere Tid har haft Sarkom (*Rous, Murphy & Tytler* m. fl.), forsøgte *Bürger* en Immunisering med saadant Blod, efter at dette havde været forbehandlet med Varme, Æther, Karbol eller Antiformin. *Berger*⁹) undersøgte den terapeutiske Virkning af gentagne Inoculationer af Ekstrakter af *Chicken Tumor I*, opvarmet til 60°. *Teutschlaender*¹³⁷) og *Fränkel*⁴³) har udført ganske tilsvarende Forsøg. Imidlertid har det ved alle de anvendte Metoder vist sig umuligt at opnaa nogen sikker Immunitet, idet paafølgende Inoculation med aktivt Materiale altid

gav Anslag. Heller ikke gentagne Indpodninger af Hønsfosterekstrakt gav nogen Beskyttelse (*Woglom*¹⁴⁶).

Forsøg paa, ved Hjælp af Serum fra spontant resistente eller spontant helbredte Høns, at opnaa en terapeutisk Virkning paa allerede angrebne Dyr har ligeledes givet negative Resultater, *Rous og Murphy*¹¹⁹), *Berger*⁹), *Yoshikawa*¹⁴⁹), *Des Ligneris*⁸²).

*Frembringelse af agensneutraliserende Stoffer hos andre Dyrearter
• end Høne.*

*Rous, Robertson & Oliver*¹²⁰) forsøgte først at immunisere Kaniner ved gentagne Indpodninger af Blod og Tumurvæv fra Høns med *Chicken Tumor I*. Der fremkom herved stærkt Hæmolysin og Agglutinin overfor Hønsblodlegemer, men Serum fra de immuniserede Kaniner viste sig ude af Stand til ved Henstand med Filtrater fra *Chicken Tumor I* at inaktivere Agens.

Da det havde vist sig, at Sarkomvæv efter Inoculation paa Gæs voksede nogle Dage, før det regredierede, forsøgte *Rous & Medarbejdere* at immunisere disse Dyr. Det viste sig, at Serum fra saadanne immuniserede Gæs, i Modsætning til Serum fra normale Gæs, besad udpræget neutraliserende Evne overfor Agens i cellefri Filtrater, men ikke overfor det cellebundne Agens. Da Hæmvirkningen bevaredes, efter at det omtalte Gaaseimmunserum ved Absorption med normale Hønsblodlegemer var befriet for Agglutinin og Hæmolysin overfor disse, og da Kaninimmunserum, skønt i Besiddelse af stærke Antistoffer mod normalt Hønsprotein, ikke viste agensneutraliserende Effekt, drog *Rous & Medarbejdere* den Slutning, at Hæmningsevnen i Serum fra Gæs, immuniserede med Hønsesarkom, beroede paa Tilstedeværelsen af »specifikke Antistoffer« rettet mod Agens. Saadanne Antistoffer antoges kun at kunne dannes af Organismer, der besad en vis Modtagelighed overfor det ætiologiske Agens. Dette er dog ikke blevet bekræftet af andre Undersøgere, der ogsaa vil have fundet Udvikling af agensneutraliserende Serumstoffer hos Dyr, om hvilke det maa antages, at de er absolut refraktære overfor disse Agentia. Dette vil senere blive omtalt.

I det foregaaende er det i anden Sammenhæng nævnt, at *Andrewes*⁴) kunde overføre følgende Hønssetumorer paa Fasaner: *Chicken Tumor I*,

Fujinami's Myxosarkom, *R. F. 4*, *Mill Hill II* og *Baker's* Sarkom I. Paa Fasaner, der havde vist sig refraktære overfor Inoculation af Tumormateriale, forsøgte Immunisering ved gentagne Indpodninger af Tumorfiltrat. Der udvikledes herved agensneutraliserende Stoffer i Fasanernes Sera, »antagelig specifikke Antistoffer« rettet mod Agens, idet Serum fra Fasaner, immuniserede med Hønsfosterekstrakt, ikke var i Stand til at inaktivere agensholdigt Tumorfiltrat trods rigeligt Indhold af Anti-hønssepræcipitin. Ganske tilsvarende fandtes, at Ænder, paa hvilke *Fujinami's* Myxosarkom var regredieret, efter gentagne Indpodninger med Filtrat fra denne Tumor, havde produceret »Antistof« rettet mod Agens fra denne Tumortype. Som omtalt (pg. 40) havde *Andrewes'* Undersøgelser over Hæmstoffer i Serum fra tumorbærende Høns vist, at de forskellige Sarkomagentia besad en vis »immunologisk Relation«, idet Serum fra en saadan Høne ikke blot formaaede at neutralisere Agens fra den Tumortype, som Hønen havde, men ogsaa formaaede at neutralisere Agentia fra andre Hønsesarkomtyper. Sera fra »hyperimmuniserede« Fasaner og Ænder viste sig langt mere specifikke. Ved krydsede Hæmningsforsøg med saadanne Sera fandt *Andrewes*, at Agentia fra *Mill Hill I*, *Mill Hill II* og *Chicken Tumor I* vel havde »nogen antigen Relation«, men ikke to var serologisk identiske. Lignende Resultater er opnaaede af *Yoshikawa*¹⁴⁹), *Mueller*⁸⁸) og *Gye & Medarbejdere*^{63—66, 70}).

*Rous & Medarbejdere*¹²⁰) havde som omtalt ikke kunnet paavise agenshæmmende Evne i Serum fra Kaniner, der var immuniserede med *Chicken Tumor I*, og drog heraf den Slutning, at kun Dyr, som besad en relativ Modtagelighed, var i Stand til at producere »Antistof«. Andre Forfattere har imidlertid paavist agensneutraliserende Hæmstoffer i Sera, ikke blot fra Kaniner, men ogsaa fra Geder og Heste, efter at disse Dyr var immuniserede, og *Rous'* Antagelse er saaledes ikke blevet bekræftet.

*Fischer*³⁹), *Murphy & Medarbejdere*⁹³) og *Yoshikawa*¹⁴⁹) kunde, efter Immunisering af Kaniner med vandigt Ekstrakt af Hønsesarkom, paavise en betydelig hæmmende Virkning af disse Kaniners Sera. Derimod havde Serum fra ubehandlede Kaniner og Serum fra Kaniner, der var immuniserede med normalt Hønsæv, ingen agensneutraliserende Effekt. *Mueller*⁸⁸) angiver — i Modsætning til de fleste andre —

at den agenshæmmende Virkning af Immunsera fra Kaniner, Gæs og Ænder forstærkes betydelig ved Tilstedeværelsen af Komplement. Hans Resultater er ikke overbevisende, idet det anvendte Undersøgelsesmateriale er for ringe til, at sikre Slutninger kan drages.

Efter Gye & Purdy^{70, 72}) danner Geder, immuniserede med agensholdigt, »proteinfattigt« Filtrat fra *Chicken Tumor I*, to Slags Antistoffer, hvoraf det ene neutraliserer Agens uden Nærværelsen af Komplement, som dette findes i frisk Serum fra Marsvin, medens det andet Antistof kun er virksomt ved Tilstedeværelsen af denne Faktor. Geder, der er immuniserede med varmeinaktiveret Filtrat fra *Chicken Tumor I*, udvikler derimod kun eet Antistof, hvis agensneutraliserende Evne er afhængig af Komplement. Det viste sig tillige, at Sera fra Geder, der er immuniserede med *Chicken Tumor I*, ved Tilstedeværelse af Komplement, ikke blot er i Stand til at neutralisere Filtrater fra denne Tumor, men ogsaa Filtrater fra en lang Række andre overførbare Hønsesarkomer. Uden Medvirken af Komplement er Effekten langt mere begrænset, idet kun Agens fra *Chicken Tumor I* og *Mill Hill II* neutraliseres. Gye mener, at Fremkomsten af to forskellige Antistoffer støtter Antagelsen af, at der findes to forskellige Antigener i aktive Tumorfiltrater. (Gye's — paa andet Grundlag — fremsatte Hypothese, at aktive Tumorfiltrater indeholder et uspecifikt Virus og en specifik Faktor, er tidligere omtalt (pg. 12)). Gye & Purdy⁷¹) finder tillige, at Serum fra Geder, Heste, Kaniner og Ænder, der er immuniserede med Ekstrakter af Kyllingefostre eller normalt Væv fra voksne Høns, ved Tilstedeværelse af Komplement, som det findes i frisk Marsvineserum, har agensneutraliserende Evne. De neutraliserende Antistoffer fjernes imidlertid fuldstændigt ved Absorption med en Emulsion af normale Hønseseller. Dette er i Modsætning til Antistoffer, producerede ved Immunisering med Tumorekstrakter, idet disse ikke absorberes af normalt Hønsæv. Endvidere viste det sig, at Antistoffer, producerede ved Immunisering med normalt Hønsæv, kun neutraliserer Agens i Filtrater fra Tumorer, der har vokset paa Høns, men ikke Agens i Filtrater fra Tumorer, der har vokset paa Ænder. Gye & Purdy forklarer disse Forsøgsresultater saaledes: det uspecifike, exogene Virus, som findes i alle aktive Tumorfiltrater, neutraliseres uden Medvirkning af Komplement af Antistoffer, fremkaldt ved Immunisering med aktive Tumorfiltrater,

medens den specifikke Faktor i disse kun neutraliseres ved Tilstedeværelsen af Komplement af Antistoffer, som er frembragt, enten ved Immunisering med aktive Tumorfiltrater eller ved Immunisering med normalt Væv, der da maa hidrøre fra samme Dyreart, som den, hvorfra den paagældende specifikke Faktor stammer.

Gye & Purdy's Forsøg er endnu ikke blevet bekræftet af andre. Forholdene er iøvrigt vanskeligt gennemskuelige, og Fejlslutninger kan drages. Saaledes har *Des Ligneris*⁸²⁾ ikke kunnet bekræfte, at Serum fra Kaniner, der var immuniserede med Filtrater fra *Chicken Tumor I*, udøvede nogen neutraliserende Effekt overfor agensholdigt Filtrat. Derimod indtraadte der i Blandinger af saadant Filtrat med Antiserum, paa Grund af Indholdet af Anti-Hønsantigen, en kraftig Præcipitation, hvorved Agens blev revet med. Den ovenstaaende Vædske gav derfor intet Anslag, men en Suspension af Præcipitatet viste sig at indeholde aktivt Agens. I Modsætning hertil frembragte Sera fra tumorbærende Høns eller Fasaner, hvis de var i Besiddelse af hæmmende Evne, en virkelig Inaktivering af Agens.

Det fremgaar heraf, at det maa antages, at de Agentia, der er virksomme ved de overførbare Hønsesarkomer, har antigene Egenskaber. I Serum fra spontant resistente og spontant helbredte Høns findes agensneutraliserende Hæmstof. Saadant dannes ogsaa — i hvert Fald hos biologisk nærstaaende og sandsynligvis ogsaa hos fjernere staaende Dyrearter — ved parenteral Immunisering med aktivt Tumormateriale. De omtalte Hæmstoffer synes at være specifikke Antistoffer rettet mod Agens, under alle Omstændigheder drejer det sig ikke alene om Antistoffer rettet mod normalt Hønsantigen.

Agens' antigene Struktur er derimod ikke klarlagt. Forskellige Forhold tyder paa, at Agens ved *Chicken Tumor I* er et Hapten. *Murphy & Medarbejdere*⁹³⁾ kunde saaledes ikke paavise Dannelsen af agensneutraliserende Serumstoffer hos Kaniner, naar disse var immuniserede med stærkt rensed, proteinfattigt Tumorfiltrat, men derimod nok efter Immunisering med mindre rensede, og dog havde de rensede Filtrater størst tumorfremkaldende Evne. I Overensstemmelse hermed sensibiliserede saadanne rensede, aktive Filtrater heller ikke Marsvin. Ligeledes medførte Immunisering af Ænder med »proteinfri« Filtrater ikke Dannelsen af agensneutraliserende Antistoffer (*Gye & Purdy*⁷⁰⁾).

Claude^{17,18)}, som har beskæftiget sig særlig med Forsøg paa Renfremstilling af de virksomme Agentia fra Hønsesarkomer, konkluderer, at det her drejer sig om Stoffer af ukendt Natur, enten særegne Proteinstoffer eller Phospholipoider.

Hvorledes Antistofferne i Immunsera neutraliserer Agens, er ikke nærmere kendt. Muligvis drejer det sig om en Inaktivering, muligvis om en Destruktion af Agens. *Andrewes*³⁾ har saaledes vist, at aktivt Agens ikke kan frigøres af neutrale Blandinger af Tumorfiltrater og specifikke Immunsera ved simpel Fortynding med fys. Saltvand eller Gennemledning af Kuldioxid, hvilket taler for en Destruktion eller i hvert Fald for en fastere Binding af Agens-Antistof, end det almindeligvis findes ved andre ultraviolette Vira, f. Eks. Vaccinevirus. De sædvanlige serologiske Reaktionen har ikke bidraget til Klarlæggelse af Problemerne, hverken Præcipitationsreaktionen (*Murphy & Medarbejdere*⁹³⁾) eller Komplementbindingsreaktionen (*Bürger*¹¹⁾, *Geréb & Simke*⁶¹⁾, *Wollmann & Urbain*¹⁴⁸⁾). Der er ikke paavist nogen Relation mellem Udfaldet af disse Reaktionen og Agens-Antistofreaktionen i de paagældende Blandinger. *Paa nuværende Tidspunkt er den eneste Fremgangsmaade til Paavisning af specifikke Antistoffer, disses Evne til ved Henstand med agensholdigt Materiale, at inaktivere dette, saa at det ved paafølgende Indpodning ikke er anslagsdygtigt.*

V. KAPITEL.

IMMUNITETSFORHOLD VED DE OVERFØRBARE HØNSELEUKOSER.

Undersøgelserne over de overførbare Hønsleukoser har i høj Grad været koncentreret om disse Sygdommes patologiske Anatomi. Langt mindre intenst, end det har været Tilfældet for Hønsesarkomernes Vedkommende, har man derimod beskæftiget sig med Undersøgelser vedrørende de virksomme Agentia's Natur, ligesom ogsaa Erfaringer med Hensyn til disses antigene Egenskaber og Immunforholdene ved Leukoserne er langt færre end ved Sarkomerne.

En væsentlig Aarsag hertil maa søges i, at den moderne Opfattelse af Leukoserne, som sarkomatøse Processer i de hæmopoiëtiske Væv, havde langt vanskeligere ved at trænge igennem, end Erkendelsen af, at de overførbare, agensbetingede Hønsesarkomer var ægte maligne Tumorer og ikke Granulomer. Arbejdet har derfor igennem mange Aar — for Leukosernes Vedkommende — været koncentreret om, gennem experimentel Fremkaldelse af Leukose ved Hjælp af cancerogene Stoffer og Studie af de patologisk-anatomiske Forandringer, samt grundige Undersøgelser af kombinerede Leukose-Sarkomstammer, at klarlægge dette Forhold, og det har herunder kun i mindre Grad været muligt nærmere at tage andre Problemer op.

I det følgende skal kort resumeres de foreliggende Undersøgelser over Immunforholdene ved Hønsleukoserne. De væsentligste Arbejder desangaaende er danske.

Resistens og Spontanhelbredelse.

Ved Opgørelse af sit Materiale fandt *Rothe Meyer*¹⁰⁵), at naturlig Resistens overfor Inoculation af celleholdigt, leukotisk Blod er yderst sjældent hos Kyllinger og aldrig findes, naar disse er yngre end 8 Uger. Blandt 1900 Kyllinger fandtes 3 naturlig resistente (ca. 0,1 %), og disse var alle over 2 Maaneder gamle. Blandt 50 Høns viste 1 sig refraktær overfor Inoculation af celleholdigt, leukotisk Blod. Tallene viser, at absolut Resistens overfor Inoculation af celleholdigt, leukotisk Materiale forekommer sjældent, analogt med det tidligere omtalte Forhold, at Resistensen overfor celleholdigt Materiale af *Chicken Tumor I* kun findes spontant hos et Faatal af Høns.

Det maa dog bemærkes, at *Rothe Meyer's* Tal ikke direkte lader sig sammenligne med de i foregaaende Kapitel anførte Tal paa Dyr, der besidder naturlig Resistens overfor celleholdigt Materiale fra *Chicken Tumor I*, idet de forskellige Forfattere, der har arbejdet med denne Tumor, ikke angiver, om de har krævet een eller flere negative Inoculationer for at registrere et Dyr som spontant resistent. Derimod angiver *Rothe Meyer*, at han ikke har opført noget Dyr som resistent, før det havde vist sig refraktært overfor gentagne Inoculationer, idet der, som det fremhæves, ofte forekommer Tilfælde, hvor et Dyr forholder sig refraktært overfor første Inoculation af leukotisk Blod før derefter at bukke under for en følgende. Ganske tilsvarende Erfaringer haves jo iøvrigt ogsaa fra Arbejdet med Sarkomerne (*Fränkel*⁴³) og *Meyer & Saborido*⁸⁵)).

Forøvrigt er Resistensen hos Høns underkastet saisonbundne Variationer. *Engelbreth-Holm & Rothe Meyer*³⁷) opgjorde saaledes Anslagsprocenten efter en enkelt intravenøs Injektion af leukotisk Blod. Paa et Materiale omfattende 1500 Kyllinger fandtes i ca. 95—100 % Udvikling af Leukose. Anslagsprocenten viste for Kyllingernes Vedkommende ingen saisonbundne Variationer. Ganske anderledes var Forholdet for de voksne Høns' Vedkommende. Ialt omfattede Materialet 1000 voksne Høns, og der iagttoges gennem 3 Aar i 3 forskellige Leukosestammer udprægede, regelmæssige saisonbundne Variationer i Anslagsprocenten, saaledes at denne fandtes maximal i Tidsrummet April—Maj (ca. 80 %), og minimal i Oktober—November (ca. 40 %). Disse Fund viser en smuk Overensstemmelse med den tidligere omtalte saisonbundne Variation i Anslagsprocenten ved Inoculation af *Chicken Tumor I* (pg. 39).

Engelbreth-Holm antager, ligesom *Fränkel*, at Variationerne er betinget af saisonbundne Ændringer i Resistensen hos voksne Høns og formoder, at Ændringer i Hønsenes hormonale Milieu er af Betydning herfor.

Der foreligger dog antagelig ogsaa den Mulighed, at Variationerne i Anslagsprocenten kan forklares som et Udtryk for Variationer i »Virulensen«, hvilket rimeligvis vil sige Koncentrationen af Agens i det leukotiske Blod, der anvendes til Indpodning. Iøvrigt er fortsatte Undersøgelser over disse Problemer paakrævede.

Om der — ligesom ved de overførbare Sarkomer — forekommer en særlig Resistens mod det frie Leukoseagens, men manglende Resistens overfor leukotiske Celler, fremgaar derimod ikke af *Rothe Meyer's* Materiale, men synes sandsynliggjort ved Undersøgelser af *Furth*⁵⁵), som fandt, at Høns, der havde vist sig resistente overfor celleholdigt leukotisk Materiale, tillige var resistente overfor cellefrit, medens omvendt Resistens overfor cellefrit, agensholdigt Materiale ikke nødvendigvis var ledsaget af den første Form for Resistens. *Furth's* Materiale er dog meget lille.

Spontanhelbredelse er relativ sjælden ved Hønseleukoserne. I *Rothe Meyer's*^{105, 107}) Materiale fandtes saaledes blandt 1060 voksne Høns, der havde vist leukotiske Blodforandringer, 26 Tilfælde af Spontanhelbredelse. *Rothe Meyer* understreger iøvrigt Vanskelighederne ved Differentialdiagnosen mellem Spontanhelbredelse og naturlig Resistens. De leukotiske Forandringer, der indtræder, kan være saa lette og kortvarige, at de ganske overses, og Dyret rubriceres da fejlagtig som naturlig resistent, medens det i Virkeligheden var spontant helbredt. Forøvrigt er der vel i Realiteten heller ikke nogen skarp Grænse mellem »naturlig Resistens« og »spontan Helbredelse«. *Woglom*¹⁴⁷) antager saaledes, at naturlig Resistens kun er et Udtryk for Evne til gennem særlig hurtig Afværgereaktion — paa et tidligt Stadium — at hindre Videreudviklingen af Tumor. I saa Fald er den naturlige Resistens kun en hurtig indtrædende Spontanhelbredelse.

Høns, der er spontant helbredte for Leukose, har erhvervet en udtalt Immunitet. Efter *Rothe Meyer*¹⁰⁵) og *Furth*⁵⁵) viste spontant helbredte Høns sig refraktære overfor gentagne (2—12) Reinoculationer af anslagsdygtigt leukotisk Materiale. Der viste sig herved det interes-

sante, at den erhvervede Immunitet efter spontan Helbredelse ikke alene beskyttede Dyret mod Agens fra den Leukosestamme, hvormed det tidligere havde været indpodet, men tillige mod Agentia fra andre Leukosestammer. Dette er ganske i Overensstemmelse med *Andrewes'* Erfaringer med Hensyn til Immunitetsforholdene ved Hønsesarkomerne (pg. 40): den naturlige Immunitet og Immuniteten efter spontan Helbredelse er ved disse Sygdomme en »Gruppeimmunitet«, og de forskellige Leukoseagentia's større eller mindre Forskellighed lader sig ikke opklare ad denne Vej.

Saa vel den naturlige Immunitet, som Immunitet efter spontan Helbredelse, er næppe absolut. Saaledes iagttog *Furth* en spontan helbredt Høne, der døde af Leukose i Tilslutning til 6' Reinoculation, og *Rothe Meyer* har gjort lignende Iagttagelser, saavel for naturlig resistente som for spontant helbredte Høns' Vedkommende. Om dette er et Udtryk for en midlertidig Nedsættelse, eventuelt Bortfald af de paagældende Dyrs Immunitet, eller om denne er uforandret og kun brydes paa Grund af Indpodning af et særligt anslagsdygtigt Materiale er uafgjort.

Rothe Meyer anfører et Tilfælde, hvor en spontant helbredt voksen Høne (S. 286) havde vist sig refraktær overfor 9 Indpodninger af leukotisk Blod, men døde 25 Dage efter 10' Reinoculation. Jeg har gaaet dette Tilfælde efter, idet det var tænkeligt, at sidste Inoculation var sket inden for det Tidsrum, hvor Anslagsprocenten hos voksne Høns efter *Engelbreth-Holm* er højst. Dette var imidlertid ikke Tilfældet.

I Serum og Plasma fra naturlig resistente og spontant helbredte Høns kunde *Furth*⁵⁵⁾ og *Rothe Meyer*^{105, 107)} paavise Tilstedeværelsen af agensneutraliserende Hæmstoffer, idet saadant Serum ved Henstand med leukotisk recentrifugeret Plasma formaaede at inaktivere Agens i dette. Den neutraliserende Evne fandtes ogsaa hos Serum, der var opvarmet til 56° i 45 Minutter.

Derimod fandtes — i Overensstemmelse med Forholdene ved de overførbare Hønsesarkomer (pg. 38) — saadant Serum uden nogen neutraliserende Virkning overfor det cellebundne Agens i leukotiske Blodlegemer.

Plasma fra 10 normale Høns viste sig ude af Stand til at inaktivere Agens i leukotisk Plasma.

Endvidere kunde *Rothe Meyer & Medarbejdere*¹⁰⁷⁾ paavise agenshæmmende Effekt af Plasma fra en Høne med langsomt forløbende erythroblastotisk Anæmi, hvorimod saadan ikke paavistes af Plasma fra en Høne med akut Hæmocytoblastose. Materialet er for lille til at drage sikre Slutninger, men — sammenholdt med Erfaringerne om Udvikling af agensneutraliserende Stoffer hos Høns med langsomt voksende Sarkomer — synes det nærliggende at antage, at Forekomsten af Hæmstoffer ved kronisk forløbende Leukoser ikke er begrænset til det ene Tilfælde, hvor det er sikkert paavist. Som paapeget kunde det derefter antages, at den langsomt forløbende erythroblastotiske Anæmi repræsenterede en naturlig Overgang mellem den akute, dødelig forløbende Hæmocytoblastose, uden paaviselig Udvikling af Hæmstoffer, og den anden Mulighed: spontan Helbredelse med Udvikling af Neutraliseringsevne.

Iøvrigt viste Undersøgelserne det interessante, at Hæmningsevnen i Serum ikke findes konstant hos Høns, der er spontant helbredte eller naturlig resistente, ej heller kan den paavises konstant hos samme Høne paa forskellige Tidspunkter. En udtalt Hæmningsevne fandtes hos Serum fra 3 spontant helbredte Høns, men ved fornyet Undersøgelse et Aar senere af Serum fra det ene af disse Dyr (S. 885) fandtes nu ingen Hæmningsevne. Desværre kunde det ikke undersøges, om Dyret paa dette Tidspunkt stadig var refraktær overfor leukotisk Blod, idet Hønen døde i Tilslutning til en Aareladning. Plasma fra 4 spontant helbredte Høns viste sig uden Hæmningsevne.

Rothe Meyer drøfter Muligheden af, om den manglende Hæmningsevne, respektive Bortfaldet af denne, er et Udtryk for Aftagen af, eller endog helt Mangel paa Hæmstoffer hos disse Dyr, eller om det ikke snarere drejer sig om Svingninger i Agenskondensationen i det leukotiske Plasma, som Serums Hæmningsevne prøves paa. Hans Materiale tillader dog ikke at drage sikre Slutninger desangaaende.

Ved at gaa Forsøgsprotokollerne efter, finder jeg, at Paavisningen af, at Plasma fra de 4 spontant helbredte Høns og Plasma fra S. 885, der tidligere havde hæmmet, ikke havde neutraliserende Effekt, er sket samtidig med *samme* leukotiske Plasma som Testobjekt. Dette sandsynliggør yderligere *Rothe Meyer's* Antagelse: »at et Immunplasma kun er i Stand til at neutralisere et vist Antal Anslagsdoser, og at Agens-

koncentrationen i det leukotiske Plasma i de første Forsøg har været af en saadan Grad, at Immunplasma har kunnet udøve en fuldstændig eller næsten fuldstændig Neutralisering af Agens. Hvis Agenskoncentrationen i det leukotiske Plasma i de Forsøg, hvor man ikke iagttog nogen Hæmning, har været absolut større end den, et Immunplasma var i Stand til at neutralisere, vil et i sig selv neutraliserende Immunplasma manifestere sig som uvirksomt«.

Jeg har omtalt disse Problemer saa indgaaende, fordi der i mit eget Forsøgsmateriale forekommer Resultater, hvor analoge Betragtninger maa anlægges. Disse Resultater vil senere blive diskuterede.

I Overensstemmelse med, at Høns, der var spontant helbredt for Leukose fra een Stamme, ikke alene viste sig refraktære overfor leukotisk Materiale fra denne, men ogsaa fra andre Stammer, fandt man, at Plasma fra saadanne Høns besad Evne til i samme Grad at neutralisere Agens fra forskellige Leukosestammer. Det har saaledes ikke ad denne Vej vist sig muligt at paavise Forskelligheder mellem Agentia fra Leukosestammer, der, saavel hvad Sygdomsforløb som hvad patologisk-anatomiske Forandringer angaar, viste sig udpræget forskellige.

De refererede Undersøgelser har sandsynliggjort, at de Agentia, der er virksomme ved Hønsleukoserne, har antigene Egenskaber, for saa vidt som de formaar at udløse Produktion af neutraliserende respektive hæmmende Stoffer (Funktioner), men om det derfor er berettiget at sidestille Agentia med hvad vi ellers forstaar ved Antigener, og de neutraliserende Stoffer med hvad vi sammenfatter under Begrebet Antistoffer, maa foreløbig henstaa ubesvaret. Betegnelserne bruges her kun som bekvemme Udtryk, refererende til den rent formale Analogi. Det vides, at Plasmas (Serums) neutraliserende Evne ikke kræver Medvirken af Komplement. I Overensstemmelse hermed fandt *Thomsen & Medarbejdere*¹⁴¹), at de komplementbindende Antistoffer, der kunde paavises i Blodet hos Høns, der var blevet inoculerede med leukotisk Blod, ikke kunde opfattes som specifikke Agens-Antistoffer.

Aktiv og passiv Immunisering af Høns.

Forsøg paa gennem aktiv Immunisering at forøge Høns' Resistens overfor Leukose har i det væsentlige været udført efter de samme Li-

nier, som Forsøgene paa aktiv Immunisering mod Hønsesarkomerne og med samme negative Resultat.

*Ellermann*²⁷), *Engelbreth-Holm*³³), *Jarmai*⁷⁵) og *Schaaf*¹²⁴) forsøgte ved subcutan og intramuskulær Inoculation af leukotisk Materiale at frembringe en aktiv Immunisering. Heller ikke Injektion af Hønsfosterekstrakter frembragte nogen Beskyttelse (*Jarmai*⁷⁷)).

En særlig Vej gik *Rothe Meyer & Medarbejdere*¹⁰⁷) i Forsøg paa at opnaa en aktiv Immunisering. Ud fra den Erfaring, at Serum fra naturligt resistente og spontant helbredte Høns besad Evne til, ved Henstand in vitro med leukotisk Plasma, at inaktivere Agens i dette, undersøgtes det, om gentagne Indpodninger af saadanne inaktive Blandinger formaaede at frembringe Immunitet overfor Leukose. Dette viste sig imidlertid ikke at være Tilfældet, idet de saaledes behandlede Dyr døde efter Podning med anslagsdygtigt Materiale.

En passiv Immunisering ved Infusion af store Mængder agensneutraliserende Serum lykkedes lige saa lidt (*Jarmai*⁷⁵)).

VI. KAPITEL.

FREMBRINGELSE AF SPECIFIKE IMMUNSTOFFER HOS ÆNDER MOD HØNSELEUKOSEAGENS.

De i de to foregaaende Kapitler meddelte Erfaringer, der er indvundet ved Arbejdet med Immunproblemerne ved de overførbare Hønsetumorer (Sarkomer og Leukoser), har foranlediget de følgende Forsøg, hvis umiddelbare Formaal har været at undersøge, om det var muligt, ved Immunisering af andre Dyrearter end Høne med Materiale fra leukotiske Høns og Kyllinger, nærmere at belyse den antigene Natur af de ved Hønseleukoserne virksomme Agentia.

Til Immunisering (pg. 17) har udelukkende været anvendt Ænder, idet disse Dyr — udfra Erfaringerne med de overførbare Hønsesarkomer — kunde antages at være i Stand til ved Immunisering at producere virksomme Hæmstoffer overfor Leukoseagens.

De første Spørgsmaal, der meldte sig, var:

- 1) Kan Hæmstoffer paavises i Serum fra ubehandlede Ænder?
- 2) Dannes der Hæmstoffer ved Immunisering af Ænder med leukotisk Materiale fra Høns og Kyllinger?
- 3) Er saadanne eventuelle Hæmstoffer i Stand til *baade* at neutralisere frit Agens i Plasma *og* det cellebundne Agens i leukotiske Blodlegemer, eller er kun det første tilgængeligt for Paa-virkning af Hæmstofferne?

Teknikken ved Immuniseringen af Ænderne og den nøjere Beskrivelse af Hæmningsforsøgenes Udførelse findes pg. 17. Her skal kun resumeres: 200 Volumen Andeserum + 1 Volumen recentrifugeret leukotisk Plasma henstilles ved 37° i 2 Timer, hvorefter 2,0 cc af Blandingen injiceres intravenøst paa hver Kylling. Som

Kontrol behandles tilsvarende 200 Volumen fys. Saltvand + 1 Volumen af samme leukotisk Plasma.

Det undersøgtes først, om Serum fra en Række normale, ubehandlede Ænder dels enkeltvis, dels i Blandinger var i Stand til in vitro at neutralisere Agens i recentrifugeret leukotisk Hønseplasma (Tabel 10).

Tabel 10.

Hæmningsforsøg med Serum fra normale, ubehandlede Ænder.

0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc Andeserum					0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc fys. Saltvand.		
Forsøg	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	12	8	8	12,6 Dage	8	8	12,5 Dage
II	13	5	4	15,0 »	6	6	11,3 »
III	21	6	6	14,3 »	5	5	16,0 »
IV	26	5	5	14,2 »	5	5	16,0 »
V	31	5	4	14,0 »	5	5	16,0 »
	22—25	3	2	14,5 »			
VI	27—30	5	5	16,6 »	5	5	16,0 »
VII	32—35	5	4	16,5 »	8	7	11,0 »
	51—53	7	6	9,4 »			
	54—56	6	6	10,8 »			
Ialt		55	50		42	41	

Af Tabel 10 fremgaar, at Serum fra ialt 5 Ænder enkeltvis, og Serumblandinger fra 18 Ænder fordelt i 5 Grupper, er undersøgt i 7 Forsøg overfor 7 forskellige leukotiske Plasmablandinger som Testobjekt, uden at nogen hæmmende Effekt, enten gennem forlænget Levetid eller formindsket Anslagsprocent blandt de inoculerede Kyllinger, har kunnet paavises.

Det fremgaar heraf: at *Serum fra normale, ubehandlede Ænder ikke kan neutralisere Agens i leukotisk Hønseplasma.*

En Del af disse Ænder (Nr. 12—13 og 26—30) samt en Række Ænder, hvis Serum ikke i Forvejen var undersøgt for Tilstedeværelsen af præformeret agensneutraliserende Hæmstof, immuniseredes derefter med leukotisk Hønsblod (Ænderne Nr. 61—64, Forsøg VI, immuniseredes dog med recentrifugeret leukotisk Plasma). Det undersøgte, om Serum fra saaledes immuniserede Ænder dels enkeltvis, dels i Blandinger var i Stand til in vitro at neutralisere Agens i leukotisk Hønsplasma (Tabel 11).

Tabel 11.

Hæmningsforsøg med Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Materiale.

Forsøg	0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc Andeserum				0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc fys. Saltvand		
	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	1. 4. 5. 6. 9.	6	1	7,0 Dage	6	6	12,0 Dage
	12—13	6	0				
	14—16	6	0				
II	21—25	5	0		5	4	13,0 »
III	26	10	1	51,0 »	12	12	10,9 »
IV	27—30	6	0		6	6	9,3 »
V	41—42	10	0		10	8	16,0 »
VI	57—60	7	0		8	7	11,0
	61—64	6	1	20,0 »			
VII	68—70	8	0		8	7	11,6 »
VIII	79—83	29	12	13,2 »	30	27	12,7 »
IX, X	93—114	20	5	18,8 »	20	17	23,6 »
XI	87 89	8	3	14,3 »	9	9	16,6 »
XII	90—92	10	0		10	6	15,3 »
Ialt		137	23		124	109	

Det fremgaar af Tabel 11, at *Serum, efter at Ænderne var blevet immuniserede med leukotisk Materiale (Hønsblod eller Hønsplasma), havde erhvervet en udtalt hæmmende Evne overfor Agens i Plasma* fra den Leukosestamme, hvormed Ænderne var immuniserede. Af 137 Kyllinger, der var blevet inoculerede med Serum-Plasmablandingen, døde kun 23 (16,9 %) af Leukose, hvorimod af Kontrolgruppens 124 injicerede Dyr, 109 (88,5 %) døde af Leukose. I Forsøg III og IV var Anslagstiden desuden betydelig forlænget i Forhold til Kontrolgruppens.

I Forsøgene VIII—X, hvor Hæmningsevnen af Serum fra Ænderne Nr. 79—83 og 93—114 blev prøvet overfor henholdsvis 3 og 2 forskellige leukotiske Plasmablandinger, samt i Forsøg XI, hvor Hæmnings-evnen af Serum fra Ænder Nr. 87—89 undersøgtes, var den neutraliserende Effekt betydeligt mindre end i de andre Forsøg. Dette kunde forklares som betinget af, at de nævnte Sera's Indhold af agensneutraliserende Hæmstoffer var mindre end de andre undersøgte Sera's, men dette forekommer ret usandsynligt, da den anvendte Immuniserings-teknik havde været den sædvanlige, ligesom de paagældende Ænder var af samme Art og Alder som de andre. Da Hæmningsforsøgene i de nævnte Tilfælde desuden er udført med Blandinger af Sera fra henholdsvis 5, 22 og 3 Ænder, maa det antages, at mindre Forskelle i de enkelte Sera's Hæmningsevne vil udlignes. Langt rimeligere er det at antage, at Agenskonzentrationen i de leukotiske Plasmablandinger, der anvendtes som Testobjekt i Forsøgene VIII—XI, har været større end Agenskonzentrationen i de leukotiske Plasmablandinger, der anvendtes i de andre Hæmningsforsøg.

Forfatteren finder en væsentlig Støtte for denne Opfattelse i — endnu ikke afsluttede — Titreringsforsøg, hvorved Antallet af Anslagsdoser (= Konzentrationen) af Agens i Plasmablandinger bestemmes paa forskellige Aarstider. Disse Forsøg har vist, at Antallet af Anslagsdoser pr. Volumenenhed leukotisk Plasma er underkastet meget betydelige, efter de hidtil foreliggende Resultater, saisonbundne Variationer. Saaledes fandtes 0,1 cc leukotisk Plasma (Blanding fra 5 Kyllinger) i et Tilfælde at indeholde over 5000 Anslagsdoser, i et andet Tilfælde kun ca. 10 Anslagsdoser. Imellem disse Yderpunkter fandtes alle mulige Værdier. Det er indlysende, at et givet Immunserum, der vel kan neu-

tralisere et vist Antal Anslagsdoser, ikke vil vise total hæmmende Effekt, naar Testobjektets Indhold af Anslagsdoser overskrider dette Antal.

I ethvert Hæmningsforsøg burde derfor Agenskondcentrationen i de leukotiske Plasmablandinger bestemmes, men dette kræver i hvert enkelt Tilfælde omfattende Titreringsforsøg paa et betydeligt Antal Kyllinger (50 i hvert Forsøg), og da den hæmmende Evne i *alle* Forsøg er uomtvistelig, har man undladt disse kostbare Undersøgelser.

I 2 Forsøg er dog Agenskondcentrationen i de Plasmablandinger, der anvendtes som Testobjekt, blevet bestemt. Ænderne Nr. 21—40 og Nr. 42—77 immuniseredes med leukotisk Materiale fra den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme*. Disse Sera's Hæmningsevne udtitreredes overfor 2 forskellige leukotiske Plasmablandinger fra Stamme R., idet disse Plasmablandingers Indhold af Anslagsdoser pr. 0,1 cc samtidig bestemtes ved andre Titreringsforsøg. Det viste sig herved, at 0,1 cc Serum (mindre Mængder prøvedes desværre ikke) fra And 21—40 fuldstændigt neutraliserede 0,1 cc af en leukotisk Plasmablanding, hvis Indhold af Anslagsdoser bestemtes til 5. I et andet Forsøg fandtes 1,0 cc (men ikke mindre) Serum fra And 42—77 fuldstændigt at neutralisere 0,1 cc af en anden leukotisk Plasmablanding, hvis Indhold af Anslagsdoser var 110, altsaa 22 Gange saa stor som i det første Forsøg.

I de 2 nævnte Forsøg drejer det sig imidlertid om en Sammenligning af 2 forskellige Serumblandinger overfor 2 forskellige Plasmablandinger. Betragter man imidlertid Forsøgene IX og X, der er sammenlagt i Tabel 11, hver for sig, er det de *samme* Sera, hvis Hæmningssevne prøves overfor forskellige leukotiske Plasmablandinger. Forsøgene IX og X fra Tabel 11 er opført enkeltvis i Tabel 12.

Det fremgaar af Tabel 12, at 2 Blandinger af Sera i et Forsøg (IX) kun viser hindret Anslag af en Blanding af leukotiske Plasma hos knap 50 % af Dyrene. Ved Gentagelse af Hæmningsforsøget en Maaned senere med de *samme* Sera overfor en anden Plasmablanding (Forsøg X) fandtes derimod total Ophævelse af Anslagsevnen.

De nævnte Forsøg og teoretiske Overvejelser sandsynliggor saaledes, at *Neutralisationen af Agens i leukotisk Plasma kun bliver total ved Anvendelse af en bestemt Mængde Immunserum, afhængig af Agenskondcentrationen i det anvendte Plasma. Er den anvendte Serum-mængde*

Tabel 12.

0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc Andeserum					0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc fys. Saltvand		
Forsøg	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
IX	79—83	9	6	14,0 Dage	10	10	12,1 Dage
	93—114	10	5	18,8 »			
Ialt		19	11		10	9	
X	79—83	10	0		10	7	12,4 „
	93—114	10	0				
Ialt		20	0		10	7	

for ringe, faas kun partiel Neutralisering. Ved disse Hæmningsforsøg — som ved andre kendte Immunreaktioner — maa det antages, at ogsaa kvantitative Forhold gør sig gældende.

Tilsvarende Iagttagelser er iøvrigt gjort af Rous & Medarbejdere¹²⁰⁾, der fandt, at et Gaaseimmunserum gav total Neutralisation af et agensholdigt Filtrat fra en *Chicken Tumor I*, men kun partiel Neutralisation af et agensholdigt Filtrat fra en anden Tumor af samme Type. De nævnte Forfattere opfatter, uden nærmere Definition af Begrebet Virulens, dette som et Udtryk for, at Agens i sidste Tilfælde var mere »virulent«. Ogsaa Rothe Meyer's¹⁰⁵⁾ Tilfælde med en spontant helbredt Høne, hvis Serum i eet Forsøg viste Hæmningseffekt, medens denne manglede ved fornyet Undersøgelse, er muligvis, som fremført af Rothe Meyer selv, betinget af en for stor Agenskoncentration i det i sidste Forsøg anvendte leukotiske Plasma (se pg. 51), selv om det her ikke kan udelukkes, at den paagældende Hønes Serum i det forløbne Tidsrum helt eller delvis har mistet sin Hæmningsevne.

Det er tidligere omtalt, at andre Forfattere vel har paavist en hæmmende Virkning af »Immunsera« overfor cellefrit Agens, men aldrig overfor cellebundet Agens. Dette gælder saavel Agentia ved de overførbare Sarkomer (pg. 38), som Agentia ved Leukoserne (pg. 50).

I Modsætning hertil fandtes, at Serum fra Ænder, der var immuniserede med leukotisk Materiale fra Høns (Blod eller Plasma), ikke blot viste en udtalt hæmmende Effekt overfor frit Agens, som det forekommer i recentrifugeret leukotisk Plasma, men ogsaa var i Stand til i udtalt Grad at hæmme det cellebundne Agens i leukotiske Blodlegemer.

Dette viste sig i en Række Hæmningsforsøg anstillet paa sædvanlig Vis, blot blev der i Stedet for 0,1 cc leukotisk Plasma anvendt: i Forsøg I og II 0,1 cc, i Forsøg III—V 0,01 cc friskt taget legemsvarmt leukotisk Blod. De anvendte Immunsera var de samme, som i tidligere Forsøg (pg. 56) havde vist sig i Stand til at hæmme leukotisk Plasma (Tabel 13).

Tabel 13.

I og II: 0,1 cc leuk. Blod } III—V: 0,01 cc leuk. Blod } + 1,9 cc Andeserum					I og II: 0,1 cc leuk. Blod III—V: 0,01 cc leuk. Blod + 1,9 cc fys. Saltvand		
Forsøg	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	1. 4. 6. 9. + 12—16	12	5	20,5 Dage	6	5	13,0 Dage
II	9 + 12—15	11	6	19,5 »	10	10	11,7 »
III	26—30	8	2	23,0 »	10	9	13,4 »
	29	8	2	22,0 »			
IV	57—60	19	1	16,0 »	17	14	14,5 »
	61—64	18	3	25,3 »			
V	42—77	10	5	15,2 »	10	9	13,2 »
Ialt		86	24		53	47	

Af Tabel 13 fremgaar, at Sera fra Ænder, immuniserede med leukotisk Materiale fra Høns, har været i Stand til i betydelig Grad at svække de leukotiske Cellers Anslagskraft. Af 86 Kyllinger, inoculerede med Serum-Blodblandingen døde kun 24 (27 %) af Leukose, medens

blandt Kontrolgruppens 53 Kyllinger 47 (89 %) døde af Leukose. Til-
lige var Levetiden betydelig længere for de førstes Vedkommende (gen-
nemsnitlig 20,2 Dage) i Forhold til Kontrolgruppens (gennemsnitlig
9,4 Dage)..

Om den af Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Høns-
blod, frembragte Inaktivering af Agens bestaar i en reversibel Binding,
eller om der foreligger en dybere gaaende Proces, der medfører et fuld-
stændigt Tab af Agens' leukosefremkaldende Evne, er ikke opklaret.

Fra Undersøgelserne over Vaccinevirus og forskellige andre ultra-
visible Vira, vides det, at disses Inaktivering ved Hjælp af specifikke
Antisera er en reversibel Proces. Saaledes er bl. a. en simpel Fortynding
med fys. Saltvand i Stand til at »reaktivere« Virus i en neutral Blanding
af Vaccinevirus og dettes specifikke Antistof (*Andrewes*³)).

Virksomheden af Fortynding med fys. Saltvand paa neutrale Blan-
dinger af Leukoseagens og specifikke Immunsera fremgaar af følgende
Forsøg (Tabel 14).

1,0 Volumen leukotisk Plasma blandedes med varierende Mængder Serum fra
Ænderne 21—42, der var immuniserede med leukotisk Hønsblod, henholdsvis 1)
19,0 Volumen, 2) 9,0 Volumen, 3) 5,0 Volumen og 4) 1,0 Volumen Serum. Disse
Blandinger og en Kontrolblanding af 1,0 Volumen leukotisk Plasma og 19,0 Volumen
fys. Saltvand henstilledes til Binding ved 37° i 2 Timer. Derefter fortyndedes Serum-
Plasmapblandingerne med fys. Saltvand, idet man til Glas 2) tilsatte 10,0 cc, til Glas
3) 14,0 cc og til Glas 4) 18,0 cc, hvorefter de fortyndede Blandinger injiceredes
paa Kyllinger. I Tabel 14 angiver Nævneren i Brøkerne Antallet af inoculerende
Kyllinger, Tælleren Antallet af disse, der døde af Leukose.

Tabel 14.

1	2	3	4	Kontrol
19,0 cc Serum + 1,0 cc leuk. Plasma	9,0 cc Serum + 1,0 cc leuk. Plasma + 10,0 cc NaCl	5,0 cc Serum + 1,0 cc leuk. Plasma + 14,0 cc NaCl	1,0 cc Serum + 1,0 cc leuk. Plasma + 18,0 cc NaCl	19,0 cc NaCl + 1,0 cc euk Plasma
0/8	0/10	0/10	0/10	6/6

Det fremgaar af Tabel 14, at *simpel Fortynding med fys. Saltvand* ($1/2$, $1/4$ og $1/9$) *ikke formaar at frigøre aktivt Agens i en neutral Binding af dette og det specifikke Immunserum*. Dette er ganske i Overensstemmelse med Forholdene ved Sarkomagens (*Andrewes*³) (pg. 46) og tyder paa, at et *Immunserums Inaktivering af Agens ikke er en simpel reversibel Binding, men at Processen er langt dybere gaaende*. Dog er mere indgaaende Undersøgelser af disse Forhold paakrævet, før sikre Slutninger tør drages.

Specificitet af de agensneutraliserende Immunsera.

Den paaviste agensneutraliserende Evne i Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, kunde paa Forhaand meget vel tænkes at være en Virkning af disse Sera's Indhold af Anti-Hønsantigen, uden at specifikke Antistoffer rettet mod selve Agens var medvirkende. Inaktiveringen af Agens maatte da opfattes som et Bifænomen, ledsagende Reaktionen mellem normale Hønsantigener i det anvendte leukotiske Plasma og Blod og disse Antigeners specifikke Antistoffer.

Var dette imidlertid Tilfældet, maatte det antages, at Serum fra Ænder, immuniserede med *normalt* Hønsæv, resp. Blod, ogsaa var i Stand til at neutralisere Agens. For nærmere at opklare dette immuniseredes nogle Ænder (Nr. 21—25, 43—45 og 51—53) med Blod fra normale, voksne Høns. Andre Ænder (Nr. 47—50 og 54—56) immuniseredes med Blod fra normale Kyllinger, og atter andre Ænder (Nr. 65—67) med Ekstrakter af Hønsfostre. Hæmningsevnen af Serum fra de saaledes immuniserede Ænder undersøgtes paa sædvanlig Vis overfor leukotisk Plasma (Tabel 15).

Ekstrakterne af Hønsfostrene fremstilledes friske hver anden Dag ved Udrivning af ca. 9 Dage gamle Hønsfostre i fys. Saltvand, hvorefter hver And fik injiceret Ekstraktet af et Foster intramuskulært. Ialt gaves 10 Injektioner. Fremgangsmaaden var iøvrigt den sædvanlige.

Tabel 15.

Hæmningsforsøg med Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsævæv.

0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc Andeserum					0,1 cc leukotisk Plasma 1,9 cc fys. Saltvand		
Forsøg	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	21	6	6	12,2 Dage	6	6	9,4 Dage
II	22	5	5	21,2 »	6	6	12,7 »
III	21—25	10	10	12,2 »	12	12	10,9 »
IV	43—45	10	6	16,9 »	10	10	11,6 »
V	47—50	10	9	18,1 »	10	10	11,6 »
VI	51—53	6	6	13,9 »	8	7	11,0 »
	54—56	7	7	13,1 »			
VII	65—67	7	7	12,0 »	10	10	11,1 »
Ialt		61	56		62	61	

Af Tabel 15 fremgaar, at *Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsævæv (Blod fra voksne Høns, Blod fra Kyllinger, Ekstrakter af Hønsfostre)* ikke besidder hæmmende Evne overfor Agens i re-centrifugeret leukotisk Plasma. Af 61 Kyllinger, inoculerede med Serum-Plasmablandingen, døde 56 (92 %) af Leukose, medens der blandt Kontrolgruppens 62 Kyllinger døde 61 (99 %) af Leukose. Om den konstant forlængede Levetid (gennemsnitlig 14,9 Dage) mod Kontrolgruppens (gennemsnitlig 11,2 Dage), og de færre Anslag i Forsøg IV kan udlægges som en Svækkelse af Agens, er tvivlsomt. Muligvis finder dette sin Forklaring i, at Agens temporært bindes under Reaktionen mellem normale Hønsantigener i det leukotiske Plasma og disses specifikke Antistoffer i Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsævæv. Det er velkendt, at Kompletset Antigen-Antistof er i Besiddelse af stor Adsorptionsevne, ogsaa overfor andre Serumstoffer end Komplement (*Thomsen*¹³⁹)).

At der er en principiel Forskel paa Serum fra Ænder, immuniserede

med leukotisk Hønsblod, og Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsævæv og Blod, kan ikke bestrides. Forsøg III i Tabel 15 er udført samtidig og med samme leukotiske Plasma som Testobjekt som Forsøg III i Tabel 11 (pg. 56) (Kontrolgrupperne er derfor identiske). Tilsvarende gælder Forsøg VI i Tabel 15 og Forsøg VI i Tabel 11. Ved Sammenligning ses det, at de i disse Forsøg anvendte leukotiske Plasmablandinger kan hæmmes i udtalt Grad af Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, medens de samme Plasmablandinger ikke hæmmes af Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsblod.

Forskellen paa Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsblod, og Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, fremgaar tillige tydeligt af følgende Forsøg. Serum fra Ænderne Nr. 21—25 havde, efter Immuniseringen med normalt Hønsblod, vist sig uden hæmmende Evne (Forsøg III, Tabel 15). De samme Ænder, immuniseredes derefter med leukotisk Hønsblod, hvorefter Serum fandtes i Besiddelse af udpræget hæmmende Evne overfor Agens i recentrifugeret leukotisk Plasma (Forsøg II, Tabel 11).

Det er tidligere (pg. 44) omtalt, at *Gye & Purdy* har iagttaget, at Serum fra Dyr, der er immuniserede med normalt Hønsævæv, ved Tilstedeværelsen af Komplement, som det f. Eks. findes i friskt Marsvineserum, er i Stand til at hæmme frit Sarkomagens. Uden Nærværelse af Komplement iagttoges ingen saadan Effekt.

I et enkelt Forsøg undersøgtes derfor, om Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsblod, efter Tilsætning af frisk, komplementrig Serumblending fra 3 Marsvin, havde hæmmende Evne overfor frit Agens i leukotisk Plasma (Tabel 16).

Tabel 16.

0,1 cc leukotisk Plasma + 0,3 cc Marsvineserum + 1,6 cc Andeserum					0,1 cc leukotisk Plasma + 0,3 cc Marsvineserum + 1,6 cc fys. Saltvand		
Forsøg	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	84—86	10	10	12,0 Dage	10	6	9,7 Dage

Det fremgaar af Tabel 16, at *Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Hønsblod, heller ikke ved Tilstedeværelsen af frisk Marsvine-serum, besidder Evnen til at hæmme frit Leukoseagens i Plasma*, end ikke naar Indholdet af Anslagsdoser er ringe (jvf. det ringe Antal Anslag i Kontrolgruppen).

At Anslagsprocenten er 100 i Serumgruppen, men kun 60 i Saltvandsgruppen, skyldes antageligt, at Agens er mere holdbart ved 37° i Serum end i fys. Saltvand. Dette vides at gælde for Agens fra *Chicken Tumor I* (Gye & Purdy⁶⁹)).

Resultatet af dette Forsøg var saa klart, at det ikke blev gentaget.

Som omtalt (pg. 42) fandt *Rous & Medarbejdere*, at Hæmvirkningen af Gaaseimmunsera overfor agensholdige Filtrater af *Chicken Tumor I* bevarede, selv efter at de paagældende Immunsera var absorberede »tomme« for Agglutinin overfor normale Hønsblodlegemer. *Rous & Medarbejdere* drog heraf den Slutning, at Hæmningsevnen i Serum fra Gæs, immuniserede med Hønsesarkom, beroede paa Tilstedeværelsen af specifikke Antistoffer rettet mod Agens.

Hæmningsforsøg med Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, udførtes derfor paa sædvanlig Vis, efter at de paagældende Sera var absorberede med normale Hønsblodlegemer.

Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Hønsblod, absorberedes med en Blanding af Blodlegemer fra 4—5 normale Høns. Blodlegemerne vaskedes 2 Gange i fys. Saltvand. Til Absorptionen anvendtes det Volumen Blodlegemer, som i et Forforsøg viste sig nødvendigt for netop at tømme de paagældende Andesera for Agglutinin overfor de paagældende Hønsblodlegemer. Med de saaledes rensede Sera anstilledes Hæmningsforsøg paa sædvanlig Maade (Tabel 17).

Det fremgaar af Tabel 17, at *Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, selv efter Absorption med normale Hønsblodlegemer til ophævet Agglutination af disse, besidder Evnen til at hæmme Agens*

Tabel 17.

Hæmningsforsøg med absorberede Andeimmunsera.

Forsøg	0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc Andeserum				0,1 cc leukotisk Plasma + 1,9 cc fys. Saltvand		
	And Nr.	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennem- snitlig Levetid
I	21—40	13	0		18	15	14,2 Dage
II	57—60	3	0		8	7	12,1 »
III	42—77	10	5	20,8 »	9	8	18,4 :
Ialt		26	5		35	30	

i leukotisk Plasma. Hvorvidt denne Hæmningsevne var uforandret, bestemtes i et kombineret Titrerings- og Hæmningsforsøg.

Til samme Mængder (0,1 cc) leukotisk Plasma sattes aftagende Mængder henholdsvis absorberet og uabsorberet Serum fra Ænder Nr. 42—77, immuniserede med leukotisk Hønsblod. Efter Henstand ved 37° i 2 Timer injiceredes Blandingerne paa sædvanlig Maade intravenøst paa Kyllinger.

Resultatet findes i Tabel 18 (Nævneren i Brøkerne angiver Antallet af injicerede Kyllinger, Tælleren Antallet af disse, der fik Leukose).

Tabel 18.

0,1 cc leukotisk Plasma +					
Serummængde:	2,0 cc	1,0 cc	0,5 cc	0,1 cc	0.01 cc
Absorberet Serum And 42—77	5/10	8/10	7/10	7/9	8/10
Uabsorberet Serum And 42—77	2/10	0/9	4/10	5/10	7/9

Det fremgaar af Tabel 18, at Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, efter Absorption med normale Hønsblodlegemer indtil ophævet Agglutination af disse, viser en kendelig formindsket Evne til

at neutralisere Agens i leukotisk Plasma. Dette kan muligvis forklares som en Følge af Medabsorption af agensneutraliserende Hæmstoffer til Komplexet normalt Høseantigen-Antistof. Absorptionsforsøgene har saaledes hverken afkræftet eller bekræftet den paa Basis af Resultaterne af Hæmningsforsøgene med Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Høseblod, kontra Hæmningsforsøgene med Serum fra Ænder, immuniserede med normalt Høsevæv, opstillede Antagelse: at Hæmstoffer i Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Høseblod, er Antistoffer, som specifikt er rettet mod Agens.

De meddelte Resultater kan sammenfattes saaledes: ved Hæmningsforsøg in vitro mellem leukotisk Høseplasma og Andeserum har det vist sig:

- 1) At normale ubehandlede Ænders Serum ikke formaar at neutralisere Agens i Høseplasma.
- 2) Ved Immunisering af Ænder med leukotisk Høseblod og -plasma erhverver Serum Evnen til at hæmme Agens i leukotisk Plasma.
- 3) Disse Immunsera viste sig, i Modsætning til tidligere kendte Sera, ikke blot i Stand til at hæmme frit leukotisk Agens, men ogsaa cellebundet Agens, som det forekommer i leukotiske Blodlegemer. Forskellige Forhold tyder paa, at disse Sera's Hæm-virkning ikke blot bestaar i en reversibel Inaktivering af Agens, men at Processen er dybere gaaende.
- 4) De paaviste Hæmstoffer maa antages at være producerede som Følge af Immuniseringen med agensholdigt Materiale, og de maa antages at være specifikt rettet mod Agens. Hæmstoffer dannes saaledes ikke ved Immunisering af Ænder med normalt Høsevæv. Hæmstofferne fjernes delvis ved Absorption med normale Høseblodlegemer, indtil ophævet Agglutination af disse, men næppe mere, end hvad der kan forklares som for-aarsaget af en Medabsorption.

Serumterapiforsøg.

Det er tidligere (pg. 50) omtalt, at man har kunnet paavise Tilstedeværelsen af agensneutraliserende Stoffer i Serum fra Høns, som besad naturlig Resistens overfor Leukose, eller som var blevet spontant helbredt for denne Sygdom. Da Forsøg med Andesera synes at have godtgjort, at de ved Leukoserne virksomme Agentia har antigene Egenskaber, er det nærliggende at antage, at de hos Høns paaviste Hæmstoffer er specifikke Antistoffer, rettede mod det ætiologiske Agens, og at Fremkomsten af disse Hæmstoffer ikke er et simpelt Bifænomen ved den spontane Helbredelse, men en virksom Faktor ved Sygdommens Overvindelse. Det var derfor muligt, at en terapeutisk Effekt vilde kunne opnaas ved Hjælp af saadanne Sera med agensneutraliserende Evne. Behandlingsforsøg har da ogsaa tidligere været udført saavel ved Hønsesarkomerne (pg. 41), som ved Hønsleukoserne (pg. 52), men alle med negative Resultater. Forskellige Grunde kan anføres herfor. For det første har man altid anvendt Sera fra spontant helbredte Høns, men de spontane Helbredelser for Leukoser og Sarkomer er relativt faa, saaledes at det næppe har været muligt at erhverve saa store Serum-mængder, at systematiske Undersøgelser af den terapeutiske Virkning paa et større Antal syge Dyr har kunnet udføres. Desuden har alle Undersøgelser af disse Sera vist, at Hæmvirkningen kun udøvedes overfor frit Agens, men ikke overfor cellebundet. Med andre Ord formaar disse Sera kun at neutralisere det i syge Dyr frit cirkulerende Agens, medens de er ganske ude af Stand til at neutralisere Agens, der findes i Tumørvævets Celler.

Det har derfor betydet et Fremskridt, da det viste sig, at man ved at immunisere Ænder med leukotisk Hønsblod kunde frembringe Sera, som ikke blot var i Stand til at neutralisere frit, men ogsaa cellebundet Agens. Herved synes der at foreligge en Mulighed for en specifik Terapi. Tillige er det en stor Fordel, at saadanne Sera kan fremskaffes i betydelige Kvantiteter.

Iøvrigt maatte Leukoserne paa Forhaand antages at være lettere tilgængelige for en Serumbehandling end de fleste andre Tumorer, idet Tumørvævet, de hæmopoiëtiske Væv, er langt rigeligere vaskulariserede, end det sædvanligvis er Tilfældet ved andre Tumortyper, f. Eks. Sar-

komer. Ved intravenøs Indgift af specifikke Sera vil man derfor ved Leukoserne opnaa en særlig god Kontakt mellem Antistofferne og de agensholdige Celler.

Som Følge heraf forsøgt det, om det var muligt med Sera fra Ænder, immuniserede med leukotisk Hønsblod, at paavirke Sygdomsforløbet hos leukotiske Kyllinger.

Tidligere Angivelser (*Jarmai*⁷⁵) og *Engelbreth-Holm*³⁴) om Effekten af Røntgenterapi ved Hønsleukoserne er ret varierende. Det synes dog at fremgaa, at en Røntgenbehandling *alene* er uden sikker Effekt, og at selv store Røntgendoser ikke formaar at ødelægge Agens ved Bestraaling in vitro. Dette var muligvis Forklaringen paa den mindre gode Effekt af Røntgenbehandlingen og udfra den Tanke, at man ved at kombinere en Serumbehandling med en Røntgenbehandling vilde opnaa, at Antistoffer i Serum neutraliserede Agens, og at Røntgenbestraalingen dræbte de maligne Tumorceller, anstilledes det første Behandlingsforsøg.

Der anstilledes 3 sideløbende Forsøg:

Forsøg I: Røntgen-Serumterapiforsøget omfattede ialt 53 Kyllinger fordelt paa 5 Grupper. Paa hver Kylling injiceredes 0,1 cc af en Blanding af recentrifugeret leukotisk Plasma fra 5 Kyllinger:

Gruppe 1) 16 Kyllinger. *Disse var ubehandlede Kontrol dyr.*

Gruppe 2) 10 Kyllinger. Paa disse injiceredes ca. 1 Minut efter den intravenøse Injektion af det leukotiske Plasma 10 cc Andeimmunserum intravenøst i den anden Armvene som et *Forsøg paa »præventiv«* Behandling.

Gruppe 3) 10 Kyllinger. Paa disse injiceredes 3 Dage efter Podningen med leukotisk Plasma, 10 cc Andeimmunserum intravenøst, hvorefter der hver af de følgende 6 Dage injiceredes 4 cc Andeimmunserum intravenøst. *Ialt gaves saaledes 34 cc Andeimmunserum intravenøst i Løbet af 7 Dage til hver af disse Kyllinger.*

Gruppe 4) 7 Kyllinger. Disse Kyllinger behandledes med Serum paa

nøjagtig samme Maade som Kyllingerne i Gruppe 3, men tillige forsøgtes her Virkningen af Røntgenbehandling, idet hver Kylling fra 3' Dag efter Inoculationen med leukotisk Plasma fik universel Bestraaling (40 cm's Afstand gennem 0,5 mm Cu. Siemens »Tuto«, 180 k V., 4 m A.) i Doser paa 150 r hver anden Dag; ialt 4 Røntgenbehandlinger. *Hvert Dyr i denne Gruppe fik saaledes 34 cc Andeimmunserum intravenøst og 600 r universelt i Løbet af 7 Dage.*

Gruppe 5) 10 Kyllinger. Disse behandledes med Røntgen ganske som Kyllingerne i Gruppe 4, men fik ikke Andeimmunserum. *Hvert Dyr i denne Gruppe behandledes saaledes alene med 600 r universelt i Løbet af 7 Dage.*

Det *sideløbende Forsøg II* var et Titreringsforsøg, hvori Antallet af Anslagsdoser i 0,1 cc af den leukotiske Plasmablanding, der anvendtes til Indpodning paa Kyllingerne i Forsøg I, bestemtes. Dette Forsøg omfattede ialt 50 Kyllinger, hvoraf 10 inoculeredes med 0,1 cc, 10 med 0,01 cc, 10 med 0,001 cc, 10 med 0,0001 cc og 10 med 0,00001 cc af den samme leukotiske Plasmablanding. Af dette Forsøg fremgik, at 0,1 cc af det anvendte leukotiske Plasma gav Anslag hos 7 af 10 Dyr, medens 0,01 cc gav Anslag hos 5 af 10 Dyr. I Doser paa mindre end 0,01 cc fremkom intet Anslag blandt 30 Dyr. Mindste anslagsdygtige Dosis af det anvendte Plasma maa saaledes ligge omkring 0,01 cc, *hvilket vil sige, at hvert Dyr i Behandlingsforsøget (Forsøg I), hvor som omtalt 0,1 cc inoculeredes, har faaet flere, 5 eller maaske 10 Anslagsdoser.*

I det *sideløbende Forsøg III* bestemtes, ved Injektion af Blandinger af 0,1 cc af det leukotiske Plasma og henholdsvis 2,0 cc, 1,0 cc, 0,5 cc og 0,1 cc af det anvendte Andeimmunserum paa 50 Kyllinger, fordelt paa 5 Grupper, den mindste Mængde Serum, som formaaede at inaktivere Agens i den Plasmamængde (0,1 cc), hvormed Dyrene i Behandlingsforsøget inoculeredes. (Blandinger af Plasma og Serum henstod som sædvanlig 2 Timer ved 37° før Injektionen). *Af dette Forsøg fremgik, at 0,1 cc af det Andeimmunserum, der anvendtes i Be-*

handlingsforsøget, formaaede totalt at neutralisere Agens i den leukotiske Plasmamængde (0,1 cc), hvormed hvert Dyr i Behandlingsforsøget var inoculeret.

Forsøgsanordningen kan kort resumeres saaledes:

53 Kyllinger inoculeredes hver med 0,1 cc af en leukotisk Plasma-blanding med et Indhold af 5—10 Anslagsdoser. Kyllingerne fordeltes i 5 Grupper: 1) 16 Kyllinger, ubehandlede Kontrol dyr. 2) 10 Kyllinger, hver behandledes øjeblikkelig præventivt med 10,0 cc Andeimmunserum intravenøst. (Denne Serummængde neutraliserer in vitro mindst 500 Anslagsdoser). 3) 10 Kyllinger. Hver behandledes i Løbet af 7 Dage med 34 cc Andeimmunserum intravenøst. (Denne Serummængde neutraliserer mindst 1700 Anslagsdoser in vitro). 4) 7 Kyllinger, hver behandledes i Løbet af 7 Dage med 34 cc Andeimmunserum intravenøst og universel Røntgenbestraaling: 600 r. 5) 10 Kyllinger. Hver behandledes i Løbet af 7 Dage med Røntgenbestraaling universelt, 600 r. (Tabel 19).

Tabel 19.

	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennemsnitlig Levetid
10 cc Serum straks	10	5	14,2 Dage
10 cc Serum 3' Dag og 4 cc i 6 Dage	10	5	13,4 »
do. do. + Røntgen: 150 r universelt 3', 5', 7', og 9' Dag	7	5	15,8 »
Røntgen: 150 r universelt 3', 5', 7' og 9' Dag	10	10	14,4 »
Kontrol	16	13	15,6 , »
Kyllinger <i>behandlet</i> med Serum <i>ialt</i>	27	15	14,5 »
Kyllinger <i>der ikke har faaet</i> Serum	26	23	15,0 »

Det ses af Tabel 19, at *Røntgenbehandling har været uden nogen Effekt*, idet Anslagsprocenten blandt 10 Kyllinger, der fik Røntgen alene, var 100, og blandt de 7 Kyllinger, der fik Røntgen og Serum, var Anslagsprocenten 71, medens Anslagsprocenten i Kontrolgruppen var 81.

Derimod synes Serumbehandlingen at have udøvet en Virkning, der manifesterede sig ved formindsket Dødelighed af Leukose. Blandt 20 Kyllinger, der behandledes med Serum alene, døde saaledes kun 10 af Leukose (50 %), medens blandt Kontrolgruppens 16 Kyllinger 13 døde af Leukose (81 %). Sammenholdes Tallene for Kyllinger, der behandledes med Serum, ialt 27, med Tallene for Kyllinger, der *ikke* behandledes med Serum, ialt 26, ses det, at blandt de serumbehandlede Kyllinger døde kun 15 (55,5 %) af Leukose, medens blandt de *ikke* serumbehandlede Kyllinger 23 (88,5 %) døde af denne Sygdom.

At de 15 Dyr (3 ubehandlede Kontrol dyr og 12 serumbehandlede), der overlevede Inoculationen af leukotisk Agens skulde repræsentere et tilfældigt Sammentræf af de enkelte Tilfælde, hvor der ikke fremkommer Anslag efter Inoculation, er lidet sandsynligt. Der iagttoges ingen leukotiske Forandringer ved Blodundersøgelsen. Denne foretoges dog ogsaa kun 2 Gange, nemlig 8' og 24' Dag efter Indpodningen af det leukotiske Plasma. Kortvarige leukotiske Blodforandringer i det mellemliggende Tidsrum kan saaledes have været til Stede.

Det er derfor af en vis Interesse, at intet af 12 af de nævnte 15 Dyr (3 Kyllinger døde af interkurrente Sygdomme, Diarrhoe eller Øjenbetændelse) fik Leukose efter en Reinoculation 2 Maaneder efter Serumterapiens Ophør af et andet leukotisk Plasma (0,1 cc), skønt denne Plasmadosis blandt 10 Kontrol dyr gav 8 Anslag af Leukose. Dette kunde tyde paa, at de paagældende Dyr, der i Behandlingsforsøget ikke døde af Leukose, erhvervede en vis Immunitet. Sammenholdt med de tidligere refererede Erfaringer (pg. 52), at det ikke var muligt at frembringe en Immunitet mod Leukose ved gentagne Indpodninger paa Kyllinger af »neutrale« Blandinger af leukotisk Plasma og Immunsera, kunde den paaviste Immunitet maaske opfattes som værende af lignende Art, som den, der ses hos Høns, der helbredes spontant for Leukose. (Der skal her erindres om, at spontan Helbredelse hos saa unge Kyllinger (6 Uger gamle), som de her anvendte er overordentlig sjæl-

den). Denne i Behandlingsforsøget erhvervede Immunitet naaede dog næppe nogen højere Grad, idet det ikke viste sig muligt at paavise hæmmende Evne overfor leukotisk Plasma i disse Dyr's Sera. Ved en fornyet Reinoculation med 0,5 cc leukotisk Plasma, 1 Maaned efter den første Reinoculation, døde 5 af 10 af disse Dyr af Leukose.

Efter at dette Forsøg saaledes havde vist, at der forelaa en Mulighed for, at Behandling med Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, havde nogen Effekt, immuniseredes et større Antal Ænder (Nr. 79—83 og 93—114), og Serum indsamledes fra disse til et nyt Terapiforsøg, analogt med det foregaaende, men uden Røntgenbehandling.

Der anstilledes atter 3 sideløbende Forsøg:

Forsøg I: Serumterapiforsøg omfattede ialt 50 Kyllinger, fordelt paa 2 Grupper. Paa hver Kylling injiceredes 0,1 cc af en Blanding af recentrifugeret leukotisk Plasma fra 4 Kyllinger.

Gruppe 1) 30 Kyllinger. *Disse tjente som Kontrol dyr*, saaledes at 20 forblev ubehandlede, medens 10 Kyllinger 3 Dage efter Indpodningen med leukotisk Plasma hver fik injiceret 10 cc Serum fra friske, ubehandlede Ænder. Hver af de følgende 6 Dage injiceredes 4 cc af det samme Serum. Alle Injektioner blev givet intravenøst, og hver Kylling fik ialt 34 cc Serum.

Gruppe 2) 20 Kyllinger. *Disse behandles* med Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Blod, paa nøjagtig samme Maade som i det tidligere Terapiforsøg. Hver Kylling fik i Løbet af 7 Dage 34 cc Immunserum fra Ænder Nr. 79—83 og 93—114.

Det *sideløbende Forsøg II* var et *Titreringsforsøg*. Antallet af Anslagsdoser i 0,1 cc af den leukotiske Plasmablanding, der anvendtes til Indpodning paa Kyllingerne i Forsøg I, bestemtes paa tilsvarende Maade som i det tidligere Forsøg. Af dette Forsøg fremgik, at 0,1 cc af den anvendte leukotiske Plasmablanding gav Anslag hos 17 af 20 Dyr, medens 0,01 cc gav Anslag hos 5 af 9 Dyr. 0,001 cc Plasma gav 1 Anslag

blandt 9 Dyr, og 0,0001 cc Plasma gav intet Anslag blandt 9 Dyr. Mindste anslagsdygtige Dosis af det anvendte leukotiske Plasma maa saaledes ligge omkring 0,001 cc hvilket vil sige, at *hvert Dyr i Behandlingsforsøget*, hvor 0,1 cc inoculeredes, *har faaet mellem 10 og 100 Anslagsdoser. Det i dette Behandlingsforsøg anvendte Plasma har saaledes indeholdt flere Anslagsdoser, end det i det tidligere Behandlingsforsøg anvendte Plasma. Dog er Forskellen ikke stor.*

I det *sideløbende Forsøg III* ønskede man at bestemme mindste Mængde af det anvendte Immunserum, som var i Stand til ved Henstand i 2 Timer ved 37° at inaktivere Agens i 0,1 cc af den anvendte leukotiske Plasmablanding. Forsøget anstilledes paa samme Maade som Forsøg III i det foregaaende Terapiforsøg. Desværre kom der overhovedet intet Anslag, heller ikke blandt Kontroldyrene. Forsøget oplyser saaledes intet om det paagældende Immunserums agensneutraliserende Evne.

Aarsagen til det manglende Anslag er ikke nærmere opklaret, men maa antagelig tilskrives en teknisk Fejl i Forsøgsanordningen. *At det paagældende Immunserum (Serum fra And Nr. 79—83 og 93—114) besidder agensneutraliserende Evne fremgaar af tidligere Hæmningsforsøg (se Tabel 12, p. 59).*

Resultaterne af dette Serumterapiforsøg fremgaar af Tabel 20.

Tabel 20.

	Injicerede Kyllinger	Anslag	Gennemsnitlig Levetid
10 cc Immunserum 3' Dag og 4 cc i 6 Dage	20	18	13,5 Dage
Kontrol ialt:	30	27	13,3 »
Kontrol (ubehandlede)	20	17	13,7 »
Kontrol (10 cc Normalserum 3' Dag og 4 cc i 6 Dage)	10	10	13,2 »

Det fremgaar af Tabel 20, at *Serumterapien i dette Forsøg i Modsætning til i det tidligere har været uden nogen paaaviselig Effekt. Anslag og Levetid blandt de serumbehandlede Kyllinger er den samme som blandt Kontrolldyrene.*

Hvorledes dette skal forklares er usikkert. Kyllingerne i dette Forsøg har ganske vist faaet indpodet flere Anslagsdoser end Kyllingerne i det foregaaende Forsøg, men Forskellen er næppe stor nok til at forklare den fuldstændige Mangel paa Effekt af Serumterapien. Desværre kender man ikke i dette Forsøg den agensneutraliserende Evne hos det anvendte Immunserum. Det er saaledes muligt, at denne ikke er af samme Størrelsesorden som hos det Immunserum, der anvendtes i det foregaaende Forsøg. At Forskellen i agensneutraliserende Evne paa den anden Side skulde være saa stor, som man maa slutte efter den betydelige Forskel paa terapeutisk Effekt af de to Immunsera, er dog i og for sig mærkelig.

Resultaterne af Terapiforsøgene kan sammenfattes saaledes: medens der i det første Forsøg paa Serumbehandling af Hønsleukose iagttoges en sikker terapeutisk Effekt, idet Anslagsprocenten blandt de behandlede Kyllinger var 55,5 i Modsætning til 88,5 blandt de ubehandlede Kontrolldyr, fandtes ved Gentagelse af Forsøget med Immunserum fra andre Ænder ingen terapeutisk Virkning. Aarsagen hertil er ikke opklaret, men den Mulighed foreligger, at det Immunserum, der anvendtes i det sidste Serumterapiforsøg, har haft for ringe agensneutraliserende Evne.

SUMMARY.

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE AGENT OF FOWL LEUKOSIS.

Chapter I: *Transmissible tumors in chicken: leukosis and sarcoma.*

Brief survey is given of transmissible chicken leukosis and chicken sarcoma. Both conditions are dependent upon certain agents. The respective agents show a fairly strict but not absolute species specificity. Chicken leukosis has proved transmissible to guinea-hen, turkey, and pheasant. Chicken sarcoma has proved transmissible to duck and pheasant.

Review is given of the various views concerning the nature of these agents. As yet, opinions differ as to whether these agents be living microorganisms or chemical substances. The work here presented is carried out after the working hypothesis advanced by *Murphy*: that these provocative agents are products of the cells attacked and reproduced by them.

The close relation between chicken sarcoma and chicken leukosis is evident not only from the fact that both phenomena are dependent upon the transmissible agent. Special studies on strains, in which there appeared combined cases of sarcoma and leukosis, induced by one pluripotent agent suggests that there is an elusive transition between sarcoma and leukosis.

Chapter II: *Material and technique.*

Chapter III: *Comparative studies on agents in 3 different strains of leukosis.*

It is demonstrated that in 2 strains of chicken leukosis — *T.* and *R.* — sarcoma developed locally in a considerable number of cases when

leukotic blood from these strains were inoculated subcutaneously or intramuscularly into adult chicken. These strains that had been kept transmissible by intravenous inoculation of leukotic blood were previously regarded as »pure« leukosis strains, as sarcoma of the various organs had never been observed in any inoculated animal.

Cell-free leukotic plasma — *i. e.*, cell-free agent from the two strains — is likewise able to induce the appearance of sarcoma when it is inoculated subcutaneously. Thus, the presence of leukotic blood corpuscles is not necessary, although the number of developing sarcomata is greater when such cells are present in the inoculated material.

Sarcomata developing in this way could be demonstrated macroscopically as well as microscopically in about 15 days after subcutaneous inoculation with leukotic blood. (Subcutaneous inoculation of normal chicken blood produced only an insignificant tissue reaction which had disappeared entirely after the 12th day).

The sarcomata presented a rather polymorphous histological picture. The prototype was the spindle-cell sarcoma, but also myxosarcoma and angioendothelioma-like areas were seen here and there.

The sarcomata produced in strain *T.* after inoculation of leukotic blood have proved transplantable. The capacity for growth was slight, however, and transplantation succeeded only in one passage. Experiments with transplantation of the sarcomata that developed in strain *R.* were not successful.

Various observations suggest that the 3 leukosis strains — strains *T.* and *R.*, mentioned in the present studies, and the *combined hæmocytoblasto-sarcoma strain (E-Sarc.)* — represent neoplasms of different degrees of maturity. The malignancy of the disease (percentage of takes and life-time of animals after inoculation with leukotic material), proportion in the incidence of hæmocytoblastosis, myeloblastosis and sarcoma, besides the conditions of transplantation of the sarcomata in the 3 strains lead on to the assumption: that the agent in the *combined hæmocytoblastosis-sarcoma strain (E-Sarc.)* is produced by and acts on relatively immature cell types (hæmohistioblasts), whereas the two agents in strains *T.* and *R.* originate from and act upon relatively mature cell types (hæmocytoblasts).

In the present work *it has been demonstrated that under particular*

circumstances (subcutaneous and intramuscular injections) sarcoma may develop in two strains which were previously looked upon as being »purely« leukotic. This finding is assumed to be explainable in the following way: presumably, corresponding to the gradual transition from one cell type to another in the maturing differentiation of the cell, there is a maximal affinity between the agent and the cell type it is derived from — even though the agent is also able, albeit with lesser avidity, to induce malignancy in developmentally near-related cell types.

Chapter IV: *Immunity against transmissible chicken sarcoma.*

A brief review is given of the studies of other investigators.

There are two forms of natural resistance to sarcoma: one against inoculation with living cells, the other against cell-free agent-containing filtrate. The first form of resistance is met with but seldom (about 1 %), the latter is relatively frequent (about 40 %), but with seasonal variations.

It has been possible to demonstrate the presence of agent-neutralizing substances in the serum of chicken with natural resistance as well as after spontaneous recovery from sarcoma, and likewise in chicken with slowly growing sarcoma. *These inhibitory substances are able to neutralize only the cell-free agent, not the cell-bound agent.*

Numerous experiments have been made with active immunization of chicken with »attenuated« agent-containing material in order to induce artificially a production of these inhibitory substances and, in this way, artificial resistance; but all these experiments have failed. Also passive immunization of chicken with serum of spontaneously recovered chicken has failed.

On immunization of animals other than chicken (ducks, pheasants, goats, etc.) the serums of these animals acquire the ability to neutralize cell-free sarcoma agent. These inhibitory substances are taken to be specific antibodies against the agent.

Chapter. V: *Immunity against transmissible chicken leukosis.*

A brief survey is given of the findings reported by other investigators, covering only the aspects of resistance and spontaneous recovery.

Similar rules appear to apply here as were found with regard to chicken sarcoma. Also in these cases was it possible to demonstrate an agent-neutralizing power in the serums of chicken that were naturally resistant to leukosis or recovered spontaneously. Active immunization of chicken against leukosis could not be accomplished, nor passive immunization with serum of spontaneously recovered chicken.

Chapter VI: *Production of specifik antibodies in ducks against the agent of chicken leukosis.*

A report is given of the results of a number of experiments on inhibition of the leukotic agent by serum of ducks. Serum of normal untreated ducks was not able to neutralize the leukotic agent in chicken plasma. But serum of ducks that had been immunized with leukotic chicken blood and plasma had acquired the power of neutralization. It was found that neutralization of the agent in leukotic plasma was total only on employment of a definite amount of immune serum, depending upon the concentration of the agent in the plasma employed.

In contrast to the experiences of other investigators with serums of spontaneously recovered or naturally resistant chicken, the serum of ducks which had been immunized with leukotic material proved able to inhibit not only free leukotic agent in plasma but also cell-bound agent in leukotic blood corpuscles.

The inhibitory substances thus demonstrated are taken to be produced as a result of the immunization with agent-containing material and to be aimed specifically against the agent. No inhibitory substances are produced on immunization of ducks with normal chicken tissue and normal chicken blood.

Starting from the idea that perhaps it might be possible to influence the course of the disease in chicks inoculated with leukotic material by a combined treatment with X-rays and serum of ducks that had been immunized with leukotic chicken blood, *a therapeutic experiment was now carried out. In this experiment it was found that the X-ray treatment had no effect whatever, whereas the serum therapy appeared to have some effect — as manifest in a decrease in the leukosis mortality.*

Naturally, this therapeutic experiment was repeated with serum therapy alone. This time, however, no effect was observed, the leukosis mortality being the same for the serum-treated animals and the untreated controls. Still, it is possible that the immune serum employed in the last therapeutic experiment may have been weaker than the immune serum employed in the first experiment.

RESUMÉ.

I. Kapitel: *De overførbare Hønsetumorer: Leukoser og Sarkomer.*

Der gives en kort Oversigt over de overførbare Hønseleukoser og Hønsesarkomer. Begge er agensbetingede. De virksomme Agentia viser en ret streng, men ikke absolut Artsspecificitet. Hønseleukoserne har vist sig overførbare til Perlehøns, Kalkuner og Fasaner. Hønsesarkomerne har vist sig overførbare til Ænder og Fasaner.

De forskellige Anskuelser om disse Agentia's Natur refereres. Der er ikke opnaaet Enighed om, hvorvidt de er levende Mikroorganismer eller kemiske Stoffer. *Murphy's* Opfattelse: at disse Agentia er Produkter af de angrebne Celler og reproduceres af disse, antages som Arbejdshypotese i dette Arbejde.

Den nære Relation mellem Hønsesarkomer og -leukoser fremgaar ikke alene af, at de begge er agensbetingede. Navnlig Undersøgelser over Stammer, i hvilke Tilfælde af Sarkomer og Leukoser forekommer kombineret, fremkaldt af eet pluripotent Agens lader formode, at der er en glidende Overgang fra Sarkomer til Leukoser.

II. Kapitel: *Materiale og Teknik.*

III. Kapitel: *Sammenlignende Undersøgelser over Agentia i 3 forskellige Leukosestammer.*

Det paavises, at der i 2 Hønseleukosestammer: *T.* og *R.* i et betydeligt Antal Tilfælde udvikles Sarkom lokalt, naar leukotisk Blod fra disse Stammer inoculeres subcutant eller intramuskulært paa voksne

Høns. Disse Stammer, der har været videreført ved intravenøse Inoculationer af leukotisk Blod, havde hidtil været opfattet som »rene« Leukosestammer, idet der aldrig havde været iagttaget Tilfælde af Sarkomer i de indre Organer.

Cellefrit leukotisk Plasma i. e. cellefrit Agens fra de 2 Stammer er ogsaa i Stand til at fremkalde Sarkom, naar det inoculeres subcutant. Leukotiske Blodlegemer er saaledes ikke nødvendige, men Antallet af udviklede Sarkomer er dog større, naar saadanne er til Stede i det inoculerede Materiale.

De udviklede Sarkomer kunde paavises, saavel makroskopisk som mikroskopisk, ca. 15 Dage efter Inoculationen med leukotisk Blod subcutant. (Efter subcutan Inoculation af normalt Hønsblod fandtes kun ubetydelig Vævsreaktion, der forsvandt fuldstændig efter 12 Dage).

Sarkomerne viste et ret polymorft histologisk Billede. Prototypen var det fusocellulære Sarkom, men stedvis fandtes ogsaa myxosarkomagtige og angioendotheliomagtige Partier.

De i Stamme *T.*, efter Inoculation af leukotisk Blod, fremkaldte Sarkomer, har vist sig transplantable. Vækstenergien var dog ringe, og Transplantation lykkedes kun i een Passage. De i Stamme *R.* udviklede Sarkomer er det ikke lykkedes at transplantere.

Forskellige Iagttagelser gør det sandsynligt, at de 3 Leukosestammer: de i nærværende Arbejde omtalte Stammer *T.* og *R.* og den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* repræsenterer Neoplasmaer af forskellig Modenhedsgrad. Sygdommenes Malignitet (Anslagsprocent og Levetid efter Inoculation med leukotisk Materiale), Forholdet mellem Antallet af Hæmocytoblastoser, Myeloblastoser og Sarkomer, samt endelig Sarkomernes Transplantationsforhold i de 3 Stammer fører til Antagelsen af, at Agens i den kombinerede *Hæmocytoblastose-Sarkomstamme* er produceret af og virker paa relativt umodnere Celletyper (Hæmohistioblaster), medens de 2 Agentia i Stammerne *T.* og *R.* stammer fra og virker paa relativt modnere Celletyper (Hæmocytoblaster).

Som Forklaring paa det i nærværende Arbejde paaviste Forhold, at der under særlige Omstændigheder (subcutane og intramuskulære Inoculationer) i 2 Stammer, der hidtil har været opfattet som »rent« leukotiske, kan udvikles Sarkomer, antages det, at der, svarende til den

jævne Overgang fra Celletype til Celletype under Cellens Modning, vel er Tale om en maximal Affinitet af Agens til den Celletype, det er deriveret fra, men at Agens ogsaa — med ringere Aviditet — formaar at inducere Malignitet i udviklingsmæssigt nærstaaende Celletyper.

IV. Kapitel: *Immunitetsforhold ved de overførbare Hønsesarkomer.*

Der gives en kort Oversigt over andres Undersøgelser. Der forekommer 2 Former for naturlig Resistens mod Sarkomer: en overfor Indpodning af levende Celler og en overfor cellefrit agensholdigt Filtrat. Medens den første Form for Resistens er sjælden (ca. 1 %), er den sidste relativt hyppig (ca. 40 %), idet der dog findes saisonbundne Variationer.

I Serum fra Høns, som besidder en naturlig Resistens eller er spontant helbredte for Sarkom, ligesom hos Høns med langsomt voksende Sarkomer, har man kunnet paavise agensneutraliserende Stoffer. *Disse Hæmstoffer formaar kun at neutralisere det cellefrie, men ikke det cellebundne Agens.*

Talrige Forsøg paa, gennem aktiv Immunisering af Høns med »svækket« agensholdigt Materiale, kunstigt at fremkalde Produktion af disse Hæmstoffer og dermed Resistens, er mislykkede. Ligeledes er passiv Immunisering af Høns med Serum fra spontant helbredte Høns mislykket.

Ved Immunisering af andre Dyr end Høns (Ænder, Fasaner, Geder etc.) erhverver disse Dyrs Sera Evne til at neutralisere cellefrit Sarkomagens. Hæmstofferne formenes at være specifikke Antistoffer, rettede mod Agens.

V. Kapitel: *Immunitetsforhold ved de overførbare Hønsleukoser.*

Der gives en kort Oversigt over andres Undersøgelser, der kun omfatter Forholdene ved Resistens og spontan Helbredelse. Tilsvarende Forhold som ved Hønsesarkomerne synes at gælde. Ogsaa i disse Tilfælde er der paavist agensneutraliserende Evne hos Sera fra Høns, resistente eller spontant helbredte for Leukose. Aktiv Immunisering af Høns mod Leukose er ikke lykkedes og heller ikke en passiv Immunisering med Serum fra spontant helbredte Høns.

VI. Kapitel: *Frembringelse af specifikke Immunstoffer hos Ænder mod Høseleukoseagens.*

Resultaterne af en Række Hæmningsforsøg med Serum fra Ænder meddeles. Medens normale ubehandlede Ænders Serum ikke formaaede at neutralisere leukotisk Agens i Høseplasma, havde Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Høseblod og -Plasma erhvervet Evnen hertil. Det viste sig herved, at Neutralisationen af Agens i leukotisk Plasma kun blev total ved Anvendelse af en bestemt Mængde Immunserum, afhængig af Agenskoncentrationen i det anvendte Plasma.

I Modsætning til andres Erfaringer med Serum fra spontant helbredte og naturligt resistente Høns, viste Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Materiale, sig ikke blot i Stand til at hæmme frit leukotisk Agens i Plasma, men ogsaa cellebundet Agens i leukotiske Blodlegemer.

De paaviste Hæmstoffer antages at være producerede som Følge af Immuniseringen med agensholdigt Materiale og antages at være specifikt rettet mod Agens. Hæmstoffer dannes saaledes ikke ved Immunisering af Ænder med normalt Høsevæv og Blod.

Ud fra den Antagelse, at det var muligt at paavirke Sygdomsforløbet hos Kyllinger, der var inoculerede med leukotisk Materiale, ved at kombinere en Behandling med Røntgen og Serum fra Ænder, immuniserede med leukotisk Høseblod, anstilledes et Terapiforsøg. Det viste sig herved, at *Røntgenbehandlingen var uden enhver Effekt, hvorimod Serumbehandlingen i det første Forsøg synes at have udøvet en Virkning, visende sig ved en formindsket Dødelighed af Leukose. Som Følge heraf gentoges Terapiforsøget med Serumbehandling alene. Denne Gang iagttoges imidlertid ingen Virkning, idet Dødeligheden af Leukose var ens for de serumbehandlede Dyr og de ubehandlede Kontrol dyr.* Den Mulighed foreligger dog, at det Immunserum, der anvendtes i det sidste Terapiforsøg, var svagere end det Immunserum, der anvendtes i det første.

LITTERATURFORTEGNELSE.

1. *Andersen, C. W. & Bang, O.*: Festskrift til Prof. B. Bang. København, 1928.
2. *Andrewes, C. H.*: J. Path. & Bact. 1931, 34, 91.
3. — J. Path. & Bact. 1932, 35, 243 og 407.
4. — J. Path. & Bact. 1933, 37, 17 og 27.
5. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1933, 113, 283.
6. — Lancet, 1934, 227, 117.
7. *Begg, A. M.*: Lancet, 1927, 212, 912.
8. — Brit. J. Exp. Path. 1929, 10, 322.
9. *Berger, E.*: Zt. f. Krebsf. 1923, 20, 10.
10. *Botta, B.*: Zt. f. Krebsf. 1932, 37, 40.
11. *Bürger, M.*: Zt. f. Krebsf. 1914, 14, 526.
12. *Carrel, A.*: Compt. rend. soc. biol. 1924, 90, 1380.
13. — Compt. rend. soc. biol. 1924, 91, 1067 og 1069.
14. — Compt. rend. soc. biol. 1925, 92, 584 og 1491.
15. — Compt. rend. soc. biol. 1925, 93, 10, 12 og 85.
16. *Caspari, W.*: Kolle, Kraus & Uhlenhuth: Handb. d. path. Mikroorg. 3' Auflage 1929, I, 2 pg. 1286.
17. *Claude, A.*: Am. J. Cancer, 1934, 22, 286.
18. — J. Exp. Med. 1935, 61, 27 og 41.
19. *Claude, A. & Murphy, J. B.*: Physiol. Reviews 1933, 13, 246.
20. *Cori, C. F.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1926, 24, 65.
21. *Cramer, W.*: Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Berlin 1932, VIII, 747.
22. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1933, 113, 277.
23. *Crank, R. P. & Furth, J.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1931, 28, 987.
24. *Ellermann, V.*: Ugeskr. f. Læger, 1913, 75, 1685.
25. — Kgl. Danske Vid. Selsk. Forh. 1914, pg. 329.
26. — Universit. Festskr. 1920.
27. — Ugeskr. f. Læger, 1920, 82, 279.
28. — Leucosis of fowls and leucemia problems. Gyldendal, London 1921.
29. *Ellermann, V. & Bang, O.*: Centralbl. f. Bakt. 1908, 46, 595.
30. — Kgl. Danske Vid. Selsk. Forh. 1908, pg. 65.
31. — Zt. f. Hyg. 1909, 63, 230.
32. *Engelbreth-Holm, J.*: Hosp. Tid. 1931, 74, 941 og Zt. f. Immunf. 1931, 73, 126.
33. — Kgl. Danske Vid. Selsk. Biol. Medd. 1932, 10, 3 og Zt. f. Immunf. 1932, 75, 425.
34. — Experimentelle Studier over den overførbare Hønsleukose. Disp. Levin & Munksgaard, København, 1933.

35. *Engelbreth-Holm, J. & Rothe Meyer, A.*: Hosp. Tid. 1931, 74, 1, og Zt. f. Immunf. 1932, 74, 347.
36. — Act. Path. Scand. 1932, 9, 293 og 312.
37. — Act. Path. Scand. 1935, 12, 352 og 366.
38. *Engelbreth-Holm, J., Rothe Meyer, A. & Uhl, E.*: Hosp. Tid. 1936, 79, 915.
39. *Fischer, A.*: Zt. f. Krebsf. 1927, 24, 580.
40. *Flu, P. C.*: Centralbl. f. Bakt. 1926, 99, 332.
41. *Foulds, L.*: Suppl. 11^e Scient. Rep. Imp. Cancer Res. Fund, 1934.
42. *Fränkel, E.*: Zt. f. Krebsf. 1927, 24, 252.
43. — Zt. f. Krebsf. 1929, 29, 498 og 501.
44. — Zt. f. Krebsf. 1930, 32, 167.
45. — Klin. Wschr. 1930, 9, 1064.
46. — Klin. Wschr. 1931, 10, 1810.
47. *Fujinami, A.*: Gann. 1930, 24, 281.
48. *Fujinami, A. & Hatano, S.*: Gann. 1929, 23, 67.
49. *Fujinami, A. & Inamoto, K.*: Zt. f. Krebsf. 1914, 14, 94.
50. *Fujinami, A. & Kato, T.*: cit. Claude & Murphy. (19)
51. *Fujinami, A. & Suzue, K.*: Trans. Jap. Path. Soc. 1929, 18, 616, og Ref.: Zt. f. Krebsf. 1930, 31, 106.
52. *Furth, J.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1930, 28, 449 og 985.
53. — Arch. Path. 1931, 12, 1.
54. — J. Exp. Med. 1931, 53, 243.
55. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1932, 29, 1236.
56. — J. Exp. Med. 1932, 55, 465.
57. — J. Exp. Med. 1933, 58, 253.
58. — J. Exp. Med. 1934, 59, 501.
59. — Arch. Path. 1935, 20, 379.
60. — J. Exp. Med. 1936, 63, 127 og 145.
61. *Geréb, P. & Simke, R.*: Zt. f. Krebsf. 1932, 35, 73.
62. *Gye, W. E.*: Lancet. 1925, 209, 109.
63. — Brit. J. Exp. Path. 1931, 12, 93.
64. — Brit. J. Exp. Path. 1932, 13, 458.
65. *Gye, W. E. & Andrewes, C. H.*: Brit. J. Exp. Path. 1926, 7, 81.
66. *Gye, W. E. & Foulds, L.*: Sec Int. Congr. f. Mikrobiol. pg. 63. London 1936.
67. *Gye, W. E. & Mueller, J. H.*: J. Exp. Med. 1929, 49, 195.
68. *Gye, W. E. & Purdy, W. J.*: Brit. J. Exp. Path. 1930, 11, 282.
69. — The cause of cancer. Cassell & Co., London 1931.
70. — J. Path. & Bact. 1931, 34, 116.
71. — Brit. J. Exp. Path. 1933, 14, 250.
72. — Sec. Int. Congr. f. Mikrobiol. pg. 53, London, 1936.
73. *Hirschfeld, H. & Jacoby, M.*: Berl. klin. Wschr. 1909, pg. 159.
74. *Jarmai, K.*: Arch. f. Tierheilk. 1930, 62, 113.
75. — Arch. f. Tierheilk. 1932, 65, 46.
76. — Arch. f. Tierheilk. 1935, 69, 275.

77. — Arch. f. Tierheilk. 1935, 70, 62.
78. Jensen, V.: Hosp. Tid. 1924, 67, 659.
79. Jobling, J. W., Sittenfield, M. J. & Johnson, B. A.: Proc. Soc. Biol. & Med. 1930, 28, 796.
80. Lange, L. B.: J. Exp. Med. 1914, 19, 577.
81. Des Ligneris, M. J. A.: Am. J. Canc. 1932, 16, 307.
82. — Publicat. South. Afric. Medic. Res. 1934, 31, VI, 1.
83. McGowan, J. P.: On Rous, leucotic and allied tumors, Lewis, London, 1928.
84. McIntosh, J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1933, 113, 287.
85. Meyer, I. R. & Saborido, I.: Compt. rend. soc. biol. 1931, 108, 107.
86. Mottram, J. C.: Brit. J. Exp. Path. 1928, 9, 147 og Lancet, 1926, 211, 1266.
87. Mueller, J. H.: J. Exp. Med. 1928, 58, 343.
88. — J. Immunol. 1931, 20, 17.
89. Murphy, J. B.: J. Am. Med. Assn. 1926, 86, 1270.
90. — Bull. John Hopkins Hosp. 1935, 56, 1.
91. Murphy, J. B. & Sturm, E.: J. Exp. Med. 1932, 56, 107, 483 og 705.
92. Murphy, J. B., Sturm, E., Claude, A. & Helmer, O. M.: J. Exp. Med. 1932, 56, 91.
93. Murphy, J. B., Sturm, E., Favilli, G., Hoffman, D. C. & Claude, A.: J. Exp. Med. 1932, 56, 117.
94. Murray, I. A. & Begg, A. M.: 9' Scient. Rep. Imp. Cancer Res. Fund. London, 1930, pg. 1.
95. Muto, M.: Cit. Claude & Murphy (19).
96. Oberling, Ch. & Guérin, M.: Bull. du Cancer, 1933, 22, 180 og 326.
97. — Bull. du Cancer, 1934, 23, 1.
98. — Compt. rend. soc. biol. 1937, 124, 227.
99. Pentimalli, F.: Zt. f. Krebsf. 1916, 15, 111.
100. — Zt. f. Krebsf. 1925, 22, 62 og 74.
101. — Zt. f. Krebsf. 1934, 40, 166.
102. Pirie, A.: Brit. J. Exp. Path. 1931, 12, 373.
103. Purdy, W. J.: Brit. J. Exp. Path. 1932, 13, 467 og 473.
104. Rothe Meyer, A.: Hosp. Tid. 1934, 77, 579.
105. — Experimentelle Studier over Forholdet mellem Leukose og Sarkom hos Høns. Disp. Reitzel, København, 1934.
106. Rothe Meyer, A. & Engelbreth-Holm, J.: Act. Path. Scand. 1933, 10, 1 og 380.
107. Rothe Meyer, A., Engelbreth-Holm, J. & Uhl, E.: Act. Path. Scand. 1935, 12, 378.
108. Rous, P.: J. Exp. Med. 1910, 12, 696.
109. — J. Exp. Med. 1911, 13, 397.
110. — J. Exp. Med. 1913, 18, 416.
111. — Zt. f. Krebsf. 1913, 13, 555.
112. — J. Exp. Med. 1914, 19, 570.
113. — Am. J. Cancer. 1936, 28, 233.

114. *Rous, P. & Lange, L. B.*: J. Exp. Med. 1913, 18, 651.
115. — J. Exp. Med. 1914, 20, 413.
116. *Rous, P. & Murphy, J. B.*: J. Am. Med. Ass. 1912, 8, 1938.
117. — J. Exp. Med. 1913, 17, 219.
118. — J. Exp. Med. 1914, 19, 52.
119. — J. Exp. Med. 1914, 20, 418.
120. *Rous, P., Robertson, O. H. & Oliver, J.*: J. Exp. Med. 1919, 29, 305.
121. *Roussy, G., Oberling, Ch. & Guérin, M.*: Compt. rend. soc. biol. 1932, 110, 473.
122. *Russ, S. & Scott, G. M.*: Lancet, 1926, 211, 374.
123. *Saborido, J.*: Inaug. Diss. 1931, Ref.: Am. J. Cancer, 1932, 16, 1009.
124. *Schaaf, J.*: Zt. Infektionskrankh. und Hyg. der Haustiere, 1936, 49, 214.
125. *Schmeisser, H. C.*: J. Exp. Med. 1915, 22, 820.
126. *Schneider, M.*: J. Exp. Med. 1926, 43, 433.
127. *Sittenfield, M. J., Johnson, B. A. & Jobling, J. W.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1930, 28, 206 og 517.
128. — Am. J. Cancer, 1931, 15, 2275.
129. — Am. J. Cancer, 1932, 16, 345.
130. *Sternberg, C.*: Centralbl. f. alg. Path. 1927, 40, 229.
131. *Stubbs, E. L. & Furth, J.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1931, 28, 986.
132. — J. Exp. Med. 1931, 53, 269.
133. — J. Exp. Med. 1935, 61, 593.
134. *Sturm, E., Gates, F. L. & Murphy, J. B.*: J. Exp. Med. 1932, 55, 441.
135. *Teutschlaender, O.*: Zieglers Beitr. z. path. Anat. 1921, 69, 489.
136. — Zt. f. Krebsf. 1923, 20, 79.
137. — Zt. f. Krebsf. 1928, 27, 241.
138. — Zt. f. Krebsf. 1930, 32, 65.
139. *Thomsen, O.*: Lærebog i alm. Patologi I og II. Levin & Munksgaard. København, 1932.
140. *Thomsen, O. & Engelbreth-Holm, J.*: Act. Path. Scand. 1931, 8, 121.
141. *Thomsen, O., Engelbreth-Holm, J. & Rothe Meyer, A.*: Zt. f. Immunf. 1933, 81, 123.
142. *Troisier, J.*: Bull. du Cancer, 1934, 23, 225.
143. — Ann. Inst. Pasteur, 1935, 55, 501.
144. *Tytler, W. H.*: J. Exp. Med. 1913, 17, 466.
145. *Uhl, E., Engelbreth-Holm, J. & Rothe Meyer, A.*: Act. Path. Scand. 1936, 13, 394 og 434.
146. *Woglom, W. H.*: J. Exp. Med. 1915, 22, 154.
147. — The Cancer Reviews, 1929, 4, 129.
148. *Wollmann, E. & Urbain, A.*: Compt. rend. séanc. de l'Acad. 1927. 185, 1082.
149. *Yoshikawa, H.*: Gann. 1929, 23, 79.
150. *Yoshikawa, H. & Ishimota, N.*: Trans. Jap. Path. Soc. 1930, 20, 701 og Ref.: Am. J. Cancer, 1931, 15, 2853.

H. P. HANSENS BOGTR.